

Aus der Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Professor Dr. med. J. Spranger)

DIE PROGNOSE BEI MALIGNEN NEOPLASIEN IM KINDESALTER -

Ergebnisse älterer und neuerer Behandlung,
kritisch analysiert an einem Krankengut von
668 Kindern

(Universitäts-Kinderklinik Mainz 1954-1977)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Gerhard Gutjahr

aus Wiesbaden

Mainz 1979

Aus der Kinderklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Leiter: Professor Dr. med. J. Spranger)

DIE PROGNOSE BEI MALIGNEN NEOPLASIEN IM KINDESALTER -

Ergebnisse älterer und neuerer Behandlung,
kritisch analysiert an einem Krankengut von
668 Kindern
(Universitäts-Kinderklinik Mainz 1954-1977)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Gerhard Gutjahr

aus Wiesbaden

Mainz 1979



Dekan:	Professor Dr. H. Leithoff
1. Gutachter:	Professor Dr. J. Spranger
2. Gutachter:	Professor Dr. P. Gutjahr

Tag der mündlichen Prüfung: 28. November 1979

Inhaltsverzeichnis

	Seite
EINLEITUNG	1
HAUPTTEIL I	5
Krankengut, Therapie der malignen Neoplasien 1954 - 1977 und Methodik der Auswertung	5
A. Krankengut	5
B. Therapie der malignen Neoplasien 1954 - 1977	8
1. Leukämien	8
1.1. Akute lymphatische Leukämien (ALL)	8
1.2. Akute myeloische Leukämien (AML)	10
1.3. Chronisch myeloische Leukämien (CML)	11
2. Primäre Tumoren des Zentralnervensystems	11
2.1. Medulloblastome des Kleinhirns	12
2.2. Astrocytome des Kleinhirns	12
2.3. Tumoren des Hirnstamms	13
2.4. Tumoren des Sella-Bereiches	13
2.5. Übrige supratentorielle Tumoren	15
3. Wilmstumoren	15
4. Maligne non-Hodgkin-Lymphome	17
5. Neuroblastome	20
6. Rhabdomyosarkome	22
7. Morbus Hodgkin	24
8 a. Ewing-Sarkome	27
8 b. Osteogene Sarkome	28
9. Übrige bösartige Neubildungen	30
C. Methodik der Auswertung	32

	Seite
HAUPTTEIL II	33
Ergebnisse der Behandlung	33
1. Leukämien	33
1.1. Akute lymphatische Leukämien (ALL)	33
1.2. Akute myeloische Leukämien (AML)	41
1.3. Chronisch myeloische Leukämien (CML)	41
2. Primäre Tumoren des Zentralnervensystems	42
2.1. Gesamtgruppe der ZNS-Tumoren	42
2.2. Medulloblastome des Kleinhirns	43
2.3. Astrocytome des Kleinhirns	44
2.4. Craniopharyngeome, Gliome des Nervus opticus, Hirnstammtumoren, Glioblastoma multiforme, supratentorielle Astrocytome	45
2.5. Übrige intracranielle ZNS-Tumoren	45
2.6. Spinale Tumoren	45
3. Wilms Tumoren	47
4. Maligne non-Hodgkin-Lymphome	49
5. Neuroblastome	50
6. Rhabdomyosarkome	53
7. Morbus Hodgkin	55
8 a. Teratome	58
8 b. "Übrige Sarkome"	60
8 c. Maligne epitheliale Lebertumoren	60
8 d. Carcinome und maligne Melanome	60
8 e. Histiocytosis X	61
8 f. Ewing-Sarkome	61
8 g. Osteogene Sarkome	61
8 h. Retinoblastome	62
8 i. Nebennierenrinden-Carcinome	62
8 j. Hämangioendotheliome	62
HAUPTTEIL III	64
Diskussion	64
ZUSAMMENFASSUNG	81
LITERATURVERZEICHNIS	85
Lebenslauf	

Im Text verwendete Abkürzungen

UKK Mainz:	Universitäts-Kinderklinik Mainz
KOF:	Körperoberfläche
KG:	Körpergewicht
M.:	Morbus
tgl.:	täglich
OP:	Operation
PE:	Probeexcision
TE:	Teilexcision
Co60:	Telekobaltbestrahlung
HD:	Herddosis
ALL:	Akute lymphatische Leukämie(n)
AML:	Akute myeloische Leukämie(n)
CML:	Chronisch myeloische Leukämie(n)
NNR:	Nebennierenrinde(n-)
ZNS:	Zentralnervensystem
HVL:	Hypophysenvorderlappen(-)
LK:	Lymphknoten
i.th.:	intrathekal
Hb:	Hämoglobin
PAS:	Perjodsäure (=acid)-Schiff (-Reaktion)

Alle im Text angegebenen Dosierungen für Chemotherapeutika sind - wenn nicht anders vermerkt - jeweils als Einzeldosis (Angabe pro dosi) zu verstehen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG

Nachdem die Sterblichkeit an Infektionskrankheiten und Ernährungsstörungen zurückgedrängt werden konnte, sind die bösartigen Neubildungen zur heute häufigsten natürlichen Todesursache im Kindesalter geworden (85). Nur Unfälle und Vergiftungen - als unnatürliche Todesursachen - kommen noch häufiger vor (Tab. 1).

Tab. 1: Haupttodesursachen im Kindesalter
(USA) im Jahre 1967 (89)

<u>Alter (Jahre)</u>	<u>Verstorbene (Gesamtzahl)</u>	<u>Todesursache</u>	<u>%</u>
1 - 4	13506	Unfälle	37,6
		Angeb. Mißbildungen	11,2
		Influenza, Pneumonie	10,7
		<u>Maligne Neoplasien</u>	9,5
5 - 9	8809	Unfälle	45,5
		<u>Maligne Neoplasien</u>	17,0
		Angeb. Mißbildungen	6,9
		Influenza, Pneumonie	4,4
10 - 14	8084	Unfälle	47,8
		<u>Maligne Neoplasien</u>	15,0
		Angeb. Mißbildungen	4,6
		Influenza, Pneumonie	3,8
15 - 19	18168	Unfälle	60,7
		<u>Maligne Neoplasien</u>	7,4
		Totschlag, Mord	5,9
		Selbstmord	4,6

Für die Bundesrepublik Deutschland läßt sich in Bezug auf die Häufigkeit dieser Erkrankungen keine genaue Angabe finden; den statistischen Jahrbüchern sind lediglich Näherungswerte zu entnehmen, die sich überwiegend auf die jährlich verstorbenen Kinder beziehen. Die Rate der Neuerkrankungen pro Jahr kann in der Bundesrepublik jedoch auf ca. 1600 geschätzt werden.

Aus den USA ist bekannt, daß die jährliche Neuerkrankungsrate bei 12 pro 100 000 Kinder liegt (21), d.h. die kumulative Erkrankungsrate beträgt 180 pro 100 000 Kinder in den ersten 15 Lebensjahren. Daraus ergibt sich für ein Kind, bis zum vollendeten 15. Lebensjahr an einer bösartigen Neubildung zu erkranken, die Wahrscheinlichkeit von 1 : 555 (21).

Versuche, verschiedene solide Tumoren erfolgreich operativ zu behandeln, gelangen vor wenigen Jahrzehnten nur in Ausnahmefällen. So waren bis zum zweiten Weltkrieg z.B. nur wenige Dutzend erfolgreich behandelter Wilms-tumoren bekannt (77), Medulloblastome durch alleinige Operation praktisch überhaupt nicht zu heilen. Die Radiotherapie war zu dieser Zeit ebenfalls kaum erfolgreich, sowohl aufgrund technischer Schwierigkeiten als auch infolge schwerer Nebenwirkungen bei konventioneller Bestrahlung. Hinzu kam, daß ein kombiniertes therapeutisches Vorgehen nur ausnahmsweise primär durchgeführt wurde. So war auch die Behandlung der akuten Leukämie noch zu Beginn der sechziger Jahre ein erfolgloses Unternehmen, obschon vorübergehende Besserungen mit Corticosteroiden und ebenso teilweise mit einer cytostatischen Monotherapie (Methotrexat^{*)}) hatten

*) Methotrexat^R, Lederle

erzielt werden können (24). 1967 waren weltweit nur ca. 100 5-Jahres - Überlebende aufzufinden (11).

Mittlerweile haben sich jedoch Perspektiven der Behandlung ergeben, die ohne Übertreibung als dramatisch bezeichnet werden können. Die moderne Tumorbehandlung im Kindesalter gründet sich heute im Wesentlichen auf die kombinierte Anwendung der drei Therapieverfahren Operation, Radio- und Chemotherapie, wobei letztere überwiegend in Form der Kombinationschemotherapie angewendet wird.

Von verschiedenen Zentren, insbesondere von den hochspezialisierten der USA, die sich mit der Behandlung von malignen Neoplasien im Kindesalter befassen, werden für einzelne Tumorarten eindrucksvolle Heilungsraten berichtet. In einer landesweiten Erhebung stellte MYERS jedoch fest (68), daß die von einzelnen Zentren für verschiedene Tumoren veröffentlichten Therapiefortschritte noch nicht verallgemeinert werden dürfen bzw. nicht repräsentativ für den Durchschnitt der Patienten sind.

In der vorliegenden Erhebung über 668 Kinder der Universitäts-Kinderklinik Mainz der Jahre 1954 - 1977 wurde folgenden Fragen nachgegangen:

- Wie stellen sich die prognostischen Erwartungen der an bösartigen Neubildungen erkrankten Kinder heute dar, insbesondere im Vergleich mit den früheren Behandlungsergebnissen?
- Welche Unterschiede hinsichtlich der Prognose bestehen zwischen den einzelnen Tumorarten?
- Bei welchen Prozessen sind therapeutische Fortschritte besonders eindrucksvoll, bei welchen weniger?

- Wo stehen die neueren Behandlungsergebnisse beim Vergleich mit den als derzeit optimal angesehenen Resultaten amerikanischer Zentren?
- Handelt es sich bei den therapeutischen Fortschritten lediglich um eine Verlängerung der Überlebenszeiten oder um Dauerheilungen?
- Welche Konsequenzen ergeben sich aus den erhobenen Daten für eine zukünftige Behandlung?

Die Durchführung einer solchen kritischen Untersuchung war auch deshalb besonders wertvoll, da es sich hier um ein unausgewähltes Patientengut einer großen Kinderklinik handelte.

HAUPTTEIL I

Krankengut, Therapie der malignen Neoplasien 1954 - 1977 und Methodik der Auswertung

A. Krankengut

Die Patienten der Erhebung stellen ein unausgewähltes Krankengut der Universitäts-Kinderklinik Mainz der Jahre 1954 bis 1977 dar. Es handelt sich um 668 Kinder bis zum vollendeten 15. Lebensjahr, die an insgesamt 17 verschiedenen Tumorarten erkrankten (Abb. 1). Die systematische Einteilung der Tumorgruppen erfolgte - wie allgemein üblich - entweder nach pathologisch-anatomischen oder topographischen Gesichtspunkten.

Über die Häufigkeit der Diagnosestellung der verschiedenen Tumorarten in den einzelnen Jahren der Erhebung (bis Dezember 1976) gibt Abb. 2 Auskunft. Leukämien wurden erst seit 1956 systematisch erfaßt.

Die Reihenfolge der Tumorarten bezieht sich im Folgenden stets auf die Häufigkeit der gestellten Diagnosen im untersuchten Patientengut (Abb. 1).

Anamnestische Daten, diagnostische Erhebungen und deren kritische Würdigung sind an anderer Stelle dargelegt (95).

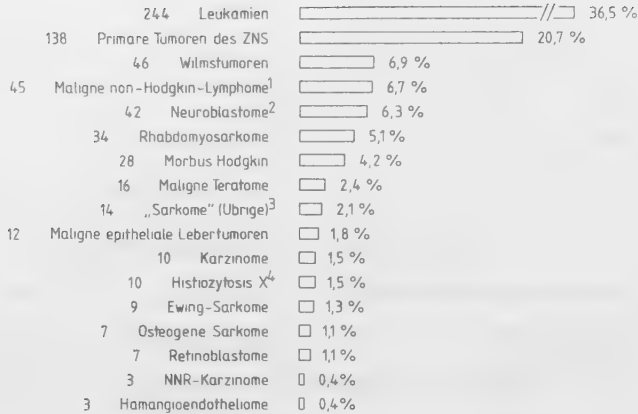


Abb. 1: Häufigkeit der Diagnosen bei 668 Kindern mit bösartigen Neubildungen (UKK Mainz 1954 - 1977)

-
- ¹ : Hier gehen auch die Lymphosarkome, Reticulumzellsarkome und Retothelsarkome älterer Klassifikation ein
 - ² : Diese Gruppe schließt die Sympathogoniome und Sympathico-
blastome früherer Nomenklatur ein
 - ³ : Im Einzelnen auch: undifferenzierte Sarkome, Rundzell-,
Spindelzellsarkome, d.h. nicht weiter klassifizierte oder
klassifizierbare Sarkome; wahrscheinlich fallen in diese
Gruppe auch einige der (bei verbesserter morphologischer
Diagnostik) als Rhabdomyosarkome bzw. embryonale Sarkome
zu bezeichnenden Tumoren
 - ⁴ : Hier nur dem M. Hand-Schüller-Christian bzw. M. Abt-Letterer-
Siwe entsprechende Krankheitsbilder.

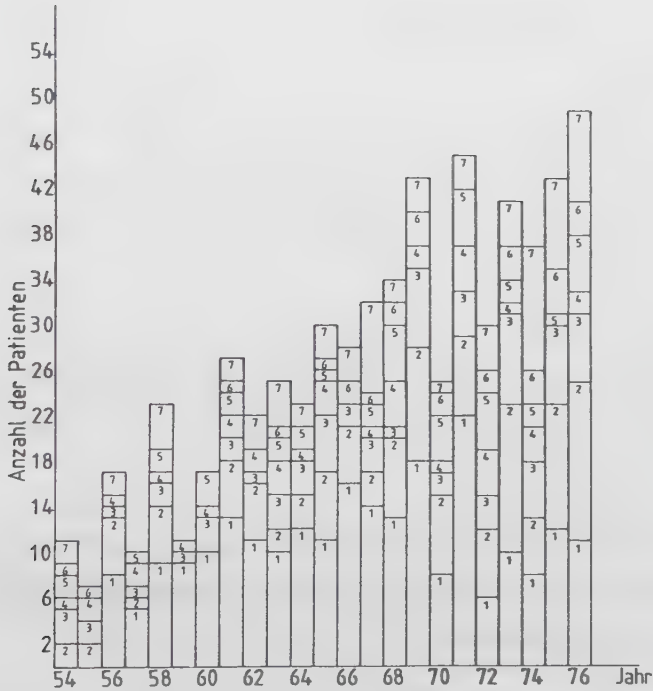


Abb. 2: Häufigkeit der Diagnosen in verschiedenen Jahren
(95), UKK Mainz 1954 - 1976).

- 1 : Leukämien; 2 : Primäre Tumoren des ZNS;
3 : Maligne non-Hodgkin-Lymphome; 4 : Neuroblastome;
5 : Wilms Tumoren; 6 : Rhabdomyosarkome; 7 : Obige

B. Therapie der malignen Neoplasien 1954 - 1977

1. Leukämien

1.1. Akute lymphatische Leukämien (ALL)

Bei den akuten lymphatischen Leukämien handelt es sich um hoch-maligne Erkrankungen, deren Substrat die rasch proliferierenden paraleukoblastischen bzw. lymphoblastischen Zellelemente sind. Bei fehlender oder nicht adäquater Behandlung führen sie innerhalb weniger Monate zum Tod der erkrankten Kinder.

Die ALL ist mit etwa 85 Prozent (56) die im Kindesalter am häufigsten vorkommende Leukämieform. In der eigenen Untersuchung waren bei insgesamt 244 an Leukämie erkrankten Kindern die akuten lymphatischen Leukämien mit 215 Fällen (= 88,1%) vertreten.

Die Therapie dieser Hämoblastosen war noch vor 15 Jahren überwiegend palliativ (Corticosteroide, cytostatische Monotherapie, Bluttransfusionen, Antibiotika).

Die Ergebnisse früherer Untersuchungen (1956 - 1965; 1966 - 1971) am Mainzer Krankengut sind an anderer Stelle niedergelegt (62,60); dort finden sich auch die damals empfohlenen Therapieschemata, die schließlich in der zweiten Hälfte der sechziger Jahre zu Remissionsverlängerungen führten.

Ein entscheidender Fortschritt in der Therapie wurde durch die initiale Behandlung mit Vincristin^{*)} und Prednison (Remissions-

*) Vincristin^R, Lilly

induktion) nach PINKEL (4,70) beschrieben; an diese erste Behandlungsphase schloß sich die sogenannte prophylaktische Hirn-Schädel-Bestrahlung an (anfänglich 2400 R HD bei allen Kindern) (41). Es folgte eine Langzeit - Chemotherapie; diese wurde mit den Substanzen Methotrexat, Cyclophosphamid^{*)} sowie 6-Mercaptopurin^{**)} durchgeführt (Abb. 3). Die an der UKK Mainz behandelten Kinder der Jahre 1971 - 1975 sind überwiegend nach diesem Schema therapiert worden.

In einem dann folgenden Behandlungsschema (nach WEHINGER) wurde versucht zu klären, ob auf Cyclophosphamid in Phase III verzichtet werden kann (92).

Ein ultraaggressives Behandlungsprogramm stellt das nach RIEHM dar, das an die Toleranzgrenze des Organismus führt. Der Therapieplan, der an anderer Stelle ausführlich beschrieben ist (74), sieht in den ersten acht Behandlungswochen die Anwendung von acht Substanzen in maximaler Dosierung vor. Seit der Einführung dieses Behandlungsschemas wurden in Berlin eindrucksvolle Ergebnisse erzielt (74).

Im Krankengut der UKK Mainz wurden seit 1976 die Leukämiekinder mit besonders hohem Rezidivrisiko (z.B. mit Leucocytenzahlen über 10 000/mm³, mit cytochemischem Saure-Phosphatase-Typ, mit initialem Mediastinaltumor) danach behandelt.

^{*)} Endoxan^R, ASTA

^{**)} Purinethol^R, Wellcome

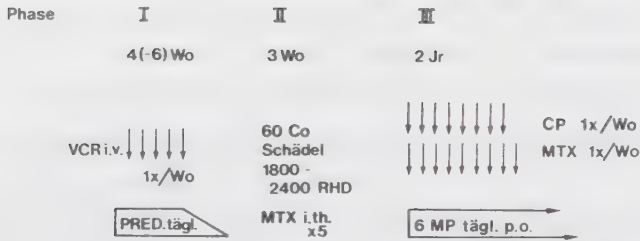


Abb. 3: Therapieschema für ALL (mod.nach PINKEL (70))

Phase I (Induktion) : VCR = Vincristin, 1,5 mg/m² KOF;
 PRED = Prednison, 60 mg/m² KOF, 28 Tage lang

Phase II (Konsolidation) : Schädelbestrahlung drei
 Wochen lang; MTX = Methotrexat i.th. 10 mg/m² KOF

Phase III (Erhaltungsphase) : CP = Cyclophosphamid,
 200 mg/m² KOF; MTX = Methotrexat, 20 mg/m² KOF; 6 MP =
 6-Mercaptopurin, 50 mg/m² KOF

1.2. Akute myeloische Leukämien (AML)

Die akuten myeloischen Leukämien kommen mit einer Häufigkeit von
 10 - 15 Prozent aller Leukämien im Kindesalter vor (55); im vor-
 liegenden Krankengut waren es 26 Fälle (= 10,7 %).

Es existieren zahlreiche Vorschläge zur Therapie der AML, ohne daß jedoch ein einzelner Versuch bislang einen durchschlagenden Erfolg gebracht hätte (72). Bei den Patienten mit AML der letzten drei Jahre des Beobachtungszeitraumes wurde eine Behandlung nach dem sogenannten POMP - Schema durchgeführt (72).

1.3. Chronisch myeloische Leukämien (CML)

Die Behandlung der CML wurde bei den wenigen beobachteten Erkrankungen (n = 3) in Analogie zu der bei Erwachsenen empfohlenen Therapie durchgeführt: mit Busulfan^{*)} und/oder 6-Mercaptopurin.

Chronisch lymphatische Leukämien wurden nicht beobachtet.

2. Primäre Tumoren des Zentralnervensystems

Man faßt die primären Tumoren des ZNS im Kindesalter unter topographischen Gesichtspunkten als Einheit zusammen; es handelt sich jedoch um Neubildungen verschiedener Gewebsarten, unterschiedlicher Dignität und wahrscheinlich auch verschiedener Ätiologie (z.B. embryonale und nicht embryonale Neoplasien). Prozentual ganz im Vordergrund stehen dabei die intracraniellen Geschwülste; der Anteil der intraspinalen wird in der Literatur (83) mit etwa drei Prozent angegeben (Tab. 2).

*) Myleran^R, Wellcome

2.1. Medulloblastome des Kleinhirns (Tab. 2)

Die hochmalignen Medulloblastome des Kleinhirns wurden anfänglich (1954 - 1966) postoperativ nur lokal nachbestrahlt und bis zum Jahre 1967 cytostatisch mit Cyclophosphamid nachbehandelt (1). Da jedoch bekannt wurde, daß diese Tumoren die Neigung haben, innerhalb des ZNS über den Liquorweg zu metastasieren, erfolgte danach die Bestrahlung der gesamten Neuroaxis (4000 R HD gesamtes ZNS, hintere Schädelgrube 6000 R HD)^{*}) (35). An Cytostatika wurde zunächst weiterhin Cyclophosphamid - später zusammen mit Vincristin - verwendet; neuerdings kommt in Analogie zum Behandlungsplan von BLOOM (10) neben Vincristin auch CCNU^{**}) zur Anwendung. Zusätzlich wurde bei der Mehrzahl der Patienten Methotrexat intrathekal während der Bestrahlungsphase verabreicht.

2.2. Astrocytome des Kleinhirns (Tab. 2)

Die Kleinhirnaströcytome (Spongioblastome) sind meist durch Operation alleine heilbar (10). Eine zusätzliche lokale Nachbestrahlung ist umstritten (51, 64); nur in Ausnahmefällen ist sie durchgeführt worden, so z.B. nach einem Rezidiv des Tumors bzw. nach Einwachsen in den Hirnstamm oder primärer Inoperabilität und rascher Progredienz. Eine cytostatische Behandlung entfällt.

^{*}) Bestrahlung seit 1962 mit der Telekobalt - Einheit (Co60)

^{**}) 1-(2-Chloräthyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosoharnstoff

2.3. Tumoren des Hirnstamms (überwiegend intrapontin (Tab. 2)

Bei den Hirnstammtumoren handelt es sich um histologisch verschiedenartige Tumoren (vorwiegend Astrocytome und Glioblastome), die meist nicht diagnostisch (Probeexcision) bzw. therapeutisch (Operation) angegangen werden können (10).

In der Regel erfolgte eine alleinige lokale Radiotherapie (6000 R HD), eine cytostatische Therapie (Cyclophosphamid, CCNU) nur ausnahmsweise.

2.4. Tumoren des Sella - Bereiches (Tab. 2)

Die Neubildungen im Sella - Bereich bzw. der suprasellären Region sind zum größten Teil Craniopharyngeome.

Bei kleineren Tumoren dieser Gattung war einige Male eine radikale Exstirpation möglich; die Mehrzahl der Patienten erhielt eine lokale Nachbestrahlung. Eine Cytostatika - Therapie wurde nicht durchgeführt.

2.5. Übrige supratentorielle Tumoren (Tab. 2)

Sie stellen eine Gruppe von Neubildungen unterschiedlicher Morphologie und Dignität dar.

Die Astrocytome des Malignitätsgrades I wurden lediglich operiert, falls makroskopisch kein Tumorgewebe verblieben war.

Tab. 2: Absolute und prozentuale Häufigkeit verschiedener Formen bei 138 primären Tumoren des ZNS
(UKK Mainz 1954 - 1977)

I. <u>Infratentorielle Tumoren</u>	<u>n</u>	<u>%</u>
A. Medulloblastome	35	25,4
Astrocytome (Spongioblastome)	27	19,6
Ependymome	3	2,2
Übrige*)	5	3,6
B. Hirnstamm-Tumoren (überwiegend intrapontin)	14	10,2
II. <u>Supratentorielle Tumoren</u>		
A. Craniopharyngeome	12	8,7
Opticusgliome	8	5,8
Pinealome	4	2,9
Tumoren des III. Ventr.	2	1,4
Clivus - Chordom	1	0,7
HVL - Adenom	1	0,7
Mittelhirn - Cyste	1	0,7
B. Astrocytome (Spongioblastome)	9	6,6
Glioblastoma multiforme	6	4,3
Übrige**)	4	2,9
III. <u>Spinale Tumoren</u>		
Astrocytome (Spongioblastome)	5	3,6
Ependymom	1	0,7

*) Hämangioblastom, Arachnoidalsarkom, Arachnoidalzyste, Meningosarkom, Plexuspapillom

**) Oligodendrogliom, Ependymom, undifferenzierte Tumoren

Die übrigen (sporadisch vorkommenden) Tumortypen wurden nach dem gleichen Prinzip angegangen: Versuch der Radikaloperation; blieb makroskopisch Tumorgewebe zurück, wurde eine lokale Nachbestrahlung durchgeführt. Bei den Tumoren der Malignitätsgrade III und IV wurde in jedem Fall postoperativ eine cytostatische Behandlung, meistens mit Cyclophosphamid und Vincristin sowie Methotrexat (i.th.) eingeleitet, ebenso eine lokale Radiotherapie.

2.6. Spinale Tumoren (Tab. 2)

Bei den primär intraspinal - intramedullären Tumoren war nur ausnahmsweise eine Operation erfolgreich; bei verbliebenem Tumorgewebe wurde lokal nachbestrahlt.

3. Wilstumoren

Unter Wilms Tumoren (Nephroblastomen, Adenomyosarkomen der Niere) versteht man embryonale Tumoren des Nierenblastems, die sich hauptsächlich in den vier ersten Lebensjahren klinisch manifestieren. Abzugrenzen sind histologisch ähnlich aussehende Tumoren von niedrigerem Malignitätsgrad (z.B. kongenitales mesoblastisches Nephrom).

Prinzipiell wurden Wilms Tumoren kombiniert operativ, radiotherapeutisch und cytostatisch behandelt; die Geschwülste erfordern aber in Abhängigkeit von Ausbreitungsstadium (Tab. 3) und Lebensalter des Patienten ein stark individualisiertes Vorgehen.

Tab. 3: Die Einteilung der verschiedenen Stadien
bei Wilmstumoren
(American National Wilms' Tumor Study (17))

Stadium I	:	Tumor auf eine Niere beschränkt und vollständig resezierbar
Stadium II	:	Tumor reicht über die Niere hinaus, ist aber vollständig resezierbar
Stadium III	:	Nicht hämatogen gestreuter Tumorrest verbleibt im Abdomen
Stadium IV	:	Hämatogene Metastasen
Stadium V	:	Beidseitiger Nierenbefall; entweder initial oder später folgend

Vor 1967 sah die Therapie der Wilmstumoren folgendermaßen aus: Operation (Uni-Nephrektomie), Radiotherapie, cytostatische Behandlung mit Cyclophosphamid. Eine präoperative Bestrahlung erfolgte nicht generell.

1967 wurde Actinomycin D^{*)} in die Behandlung eingeführt. Fünf-Tages - Zyklen folgten im ersten postoperativen Jahr in Acht-Wochen - Abständen, im zweiten in Zwölf-Wochen - Abständen aufeinander. Bereits intraoperativ begann man mit der Applikation.

In den Jahren 1973 - 1975 wurde zusätzlich Vincristin angewendet, danach ein von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie empfohlenes Behandlungsschema (33), das sich besonders durch hohe Aggressivität in der Therapie der Patienten mit Stadium III und IV

^{*)} Lyovac-Cosmegen^R, Sharp & Dohme

auszeichnet (Tab. 4).

Seit dieser Zeit wird nach Stadium der Erkrankung und in Hinblick auf das Alter der Kinder individualisiert vorgegangen.

Tab. 4: Aggressiver Chemotherapieplan für Wilms-tumoren, Stadium III und IV (33)

D = Actinomycin D, fünf Tage hintereinander,
450 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ KOF;

V = Vincristin, 1,5 mg/m^2 KOF;

A = Adriamycin ^{*)}, 20 mg/m^2 KOF

Der Zehnwochenzyklus wiederholt sich insgesamt fünf- bis sechsmal

1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	Tage
DDDDD						DDDDD				DDDDD	
V	V	V	V	V	V					V	
						A	A	A	A		

4. Maligne non-Hodgkin-Lymphome

Maligne non-Hodgkin-Lymphome sind die bösartigen Erkrankungen des lymphatischen Systems (ohne M. Hodgkin). Sie haben primär keinen leukämischen Verlauf, weisen also bei Diagnosestellung noch keinen Befall des Knochenmarks auf.

^{*)} Adriblastin^R, Farmitalia

Die Abgrenzung der malignen non-Hodgkin-Lymphome erscheint trotz deren Ähnlichkeit mit den akuten lymphatischen Leukämien gerechtfertigt, namentlich unter klinischen Gesichtspunkten, denn bekanntlich sind morphologische und auch immunologische Kriterien dieser beiden Krankheitsbilder zum Teil sehr ähnlich.

In der vorliegenden (retrospektiven) Studie wurden all diejenigen malignen mesenchymalen Neubildungen als non-Hodgkin-Lymphome bezeichnet, die früher als Lymphosarkome, Reticulumzellsarkome oder Retothelsarkome klassifiziert worden waren.

Vor 1973 sah die Therapie der malignen non-Hodgkin-Lymphome eine cytostatische Behandlung mit Vincristin und Cyclophosphamid, zum Teil zusätzlich mit Corticosteroiden, vor. Eine mittlere Dosierung wurde bevorzugt (z.B. Cyclophosphamid 20-30 mg/kg KG alle zwei Wochen; Vincristin 1,5 mg/m² KOF alle ein bis zwei Wochen).

Unter dem Einfluß vorläufiger Ergebnisse aus den USA (97) wurde an der UKK Mainz Anfang 1973 das sogenannte LSA-2 L-2 - Protokoll eingeführt (3, 96). Dieser Behandlungsplan entspricht einem Polychemotherapieschema; die Cytostatika werden dabei hoch dosiert.

An eine Induktionsphase, während der zusätzlich eine Großfeld-radiotherapie durchgeführt wird, schließt sich eine Konsolidationsphase mit der Anwendung von 6-Mercaptopurin, Cytarabin^{*)} und L-Asparaginase^{**)} an (Abb. 4a). Die Phase III der Behandlung nach diesem Plan ist eine zyklische Wiederholung eines zehnwöchigen Behandlungsschemas, das in Abb. 4b dargestellt ist. Die Therapie

*) Alexan^R, Mack

**) Crasnitin^R, Bayer

Induktion und Konsolidation

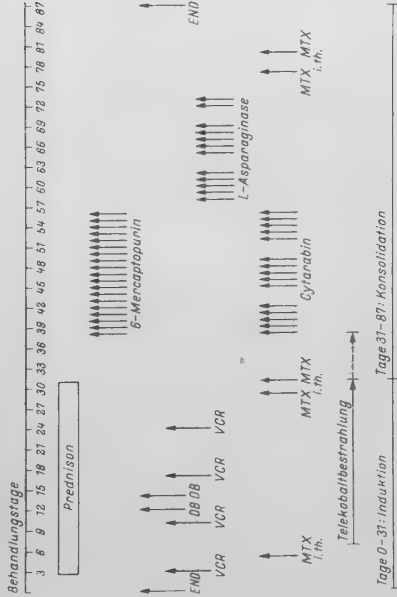
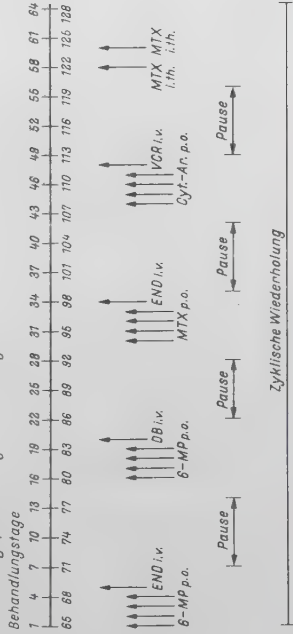


Abb. 4:

Polychemotherapieplan für non-Hodgkin-Lymphome (33).

- a. Induktions- und Konsolidationsphase. END = Cyclophosphamid, 1,2 g/m² KOF; VCR = Vincristin, *) 1,5 mg/m² KOF; DB = Daunorubicin, 60 mg/m² KOF; Prednison 60 mg/m² KOF; 6-Mercaptopurin 40 mg/m² KOF; Cytarabin 150 mg/m² KOF; L-Asparaginase 60 000 E/m² KOF; MTX = Methotrexat, 6,25 mg/m² KOF.

Erhaltungsphase (Beginn am 101. Tag)



- b. Erhaltungsphase. END 600 mg/m²

KOF; DB 45 mg/m² KOF; VCR 1,5 mg/m² KOF; 6-MP = 6-Mercaptopurin, 60 mg/m² KOF; MTX 10 mg/m² KOF; Cyt.-Ar. = Cytarabin, 150 mg/m² KOF.

*) Daunoblastin^R, Farmitalia

dauert bei rezidivfreiem Verlauf etwa zwei Jahre.

Nachdem erste Ergebnisse der Therapie nach dem LSA-2 L-2 - Protokoll in Mainz vorlagen, wurde ab Anfang 1975 zusätzlich zu oben erwähntem Bestrahlungsmodus die Schädelbestrahlung in Analogie zu der der akuten lymphatischen Leukämien durchgeführt und auf die regelmäßigen intrathekalen Methotrexat - Gaben in Phase III verzichtet.

5. Neuroblastome

Die bösartigen Neubildungen des sympathischen Nervensystems, früher auch als Sympathogoniome oder Sympathoblastome bezeichnet, gehen zum großen Teil vom Nebennierenmark aus, können aber ebenso dem sympathischen Grenzstrang entspringen; die retroperitonealen Lokalisationen überwiegen (90). Neuroblastome reifen gelegentlich zu Ganglioneuromen aus (90).

Es werden nach EVANS (22) folgende Krankheitsstadien unterschieden: (Tab. 5).

Bei primär nicht operablen Tumoren sah der Therapieplan früher eine lokale Nachbestrahlung, zusätzlich in allen Fällen eine cytostatische Behandlung mit Cyclophosphamid, später auch kombiniert mit Vincristin, vor.

Seit 1973 wurde eine Behandlung nach dem in Abb. 5 dargelegten Behandlungsschema durchgeführt (33). Die vier dort angegebenen Cytostatika besitzen alle nachgewiesenermaßen einen Effekt bei Neuroblastomen (94). Nach einjähriger Erfahrung mit diesem Therapieplan

ersetzte man Daunorubicin durch einen 3-Tages - Zyklus Adriamycin.

Bei besonders jungen Kindern wurde die Actinomycin D-Dosis reduziert und auf kg KG statt m^2 KOF bezogen, die kumulative Adriamycin-Dosis in der Regel auf 600 mg/m^2 KOF beschränkt. Erkrankungen im Säuglingsalter versuchte man alleine mit Vincristin zu behandeln, wenn die Tumoren nicht radikal zu operieren waren und unter dieser Behandlung keine Progredienz zu erkennen war.

Tab. 5: Die Einteilung der verschiedenen Stadien bei Neuroblastomen (nach EVANS (22))

Stadium I	: Tumor auf Nebenniere oder andere Ursprungsstruktur begrenzt
Stadium II	: Tumor geht über Nebenniere oder andere Ursprungsstruktur hinaus, überschreitet aber nicht die Mittellinie; regionale LK auf der homolateralen Seite können befallen sein
Stadium III	: Tumor überschreitet die Mittellinie; regionale LK können beidseitig befallen sein
Stadium IV	: Krankheit befällt Skelett, Organe, Weichteile oder entfernte LK - Gruppen
Stadium IV-S	: Entspricht Stadium I oder II, jedoch mit Befall der Leber und/oder der Haut und/oder des Knochenmarks; keine Knochenmetastasen

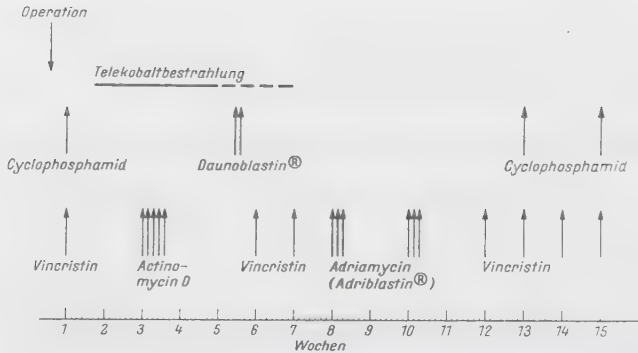


Abb. 5: Therapieschema für Neuroblastome (33); gilt auch für Rhabdomyosarkome, Ewing-Sarkome und Teratome (s. jeweils dort).

Cyclophosphamid 1,2 g/m² KOF; Vincristin 1,5 bis 2,0 mg/m² KOF; Actinomycin D 450 µg/m² KOF; Daunoblastin^R 60 mg/m² KOF; Adriamycin 20 mg/m² KOF.

6. Rhabdomyosarkome

Diese hochmalignen mesenchymalen Geschwülste werden auch als embryonale Sarkome (im weiteren Sinne) bezeichnet. Vielfach, aber nicht in allen Fällen, sind histologisch quergestreifte Elemente im Tumorzellverband nachweisbar und beweisend für die Diagnose.

Neben der Primärlokalisation des Tumors ist das Stadium der Erkrankung bedeutsam für die Therapie (Tab. 6).

Tab. 6: Die Einteilung der verschiedenen Stadien bei
Rhabdomyosarkomen (nach PRATT (73))

Stadium I	: Lokalisierter Tumor vollständig resezierbar
Stadium II	: Regionaler Tumor mit Einbruch in die benachbarten Organe; oder: lokalisierter Tumor mit Befall der regionalen LK
II-A	: Tumor vollständig resezierbar
II-B	: Tumor nicht vollständig resezierbar
Stadium III	: Generalisierter Tumor mit multipler LK-Beteiligung oder mit Fernmetastasen

Die wenigen Rhabdomyosarkome der früheren Jahre wurden vorwiegend individuell behandelt, d.h. die Operation wurde so radikal wie möglich durchgeführt, es folgte eine Radiotherapie, deren Intensität abhängig von dem jeweils umgebenden Gewebe war, cytostatisch kamen fast ausschließlich Vincristin und Cyclophosphamid zur Anwendung.

In Einzelfällen schien die radikale Exenteratio orbitae bei Rhabdomyosarkomen der Orbita ausreichend zu sein; bei nicht radikalem Vorgehen wurde zusätzlich lokal bestrahlt, cytostatisch seit 1973 nach dem Therapieplan der Abb. 5 verfahren.

Die auf die Harnblase beschränkten Rhabdomyosarkome der Kleinkinder machten ebenfalls eine modifizierte Therapie erforderlich. Hier hat sich gezeigt, daß eine radikale Cystoprostatektomie mit cytostatischer Nachbehandlung günstige Heilungschancen bietet.

Bei den übrigen Tumor-Lokalisationen erfolgte eine möglichst weitreichende Resektion, ohne daß jedoch ein verstümmelnder Eingriff durchgeführt wurde (34). Es schloß sich die lokale Nachbestrahlung an, wenn eine makroskopisch radikale Exstirpation nicht möglich war, zusätzlich eine Polychemotherapie nach Plan (Abb. 5).

7. Morbus Hodgkin

Histologisch unterschiedliche Typen kennzeichnen das Bild des Morbus Hodgkin (Lymphogranulomatose) (Tab. 7).

In Abhängigkeit von der Ausdehnung des Leidens wird eine Stadieneinteilung durchgeführt (Tab. 8).

Die frühen Patienten der vorliegenden Studie wurden operiert, lokal nachbestrahlt sowie cytostatisch behandelt, anfänglich mit Vincristin bzw. Vinblastin^{*)} und Cyclophosphamid, später zusätzlich mit Procarbazin^{**)}.

Die alleinige Großfeldradiotherapie für die Stadien I und II sowie zusätzliche Chemotherapie in den Stadien III und IV folgte in späteren Jahren; letztere war sequentiell, wobei Cyclophosphamid, Vincristin und Procarbazin in 6-Wochen - Zyklen abwechselten.

Seit 1973 wurde in Anlehnung an DE VITA (20) ein modifiziertes Behandlungsschema (MOPP-Schema) durchgeführt (Tab. 9).

*) Velbe^R, Lilly

**) Natulan^R, Roche

Tab. 7: Histologische Typen des Morbus Hodgkin
(nach LUKES (63))

1. Lymphocytenreich (lymphocytic predominance = LP)
2. Nodulär sklerosierend (nodular sclerosis = NS)
3. Gemischt zellulär (mixed cellularity = MC)
4. Lymphocytenarm (lymphocytic depletion = LD)

Tab. 8: Die Einteilung der verschiedenen Stadien bei
Morbus Hodgkin (nach (13))

Stadium I	: Einzelner Herd bzw. LK - Befall
Stadium II	: Zwei oder mehr Herde bzw. LK - Befall auf einer Seite des Zwerchfells
Stadium III	: LK - Befall auf beiden Seiten des Zwerch- fells, eventuell Milzbeteiligung
Stadium IV	: Ausgedehnter Prozeß, Beteiligung eines oder mehrerer extralymphatischer Organe
I - IV A	: Ohne Allgemeinsymptome
I - IV B	: Mit Allgemeinsymptomen

Tab. 9: Modifiziertes deVita (=MOPP) - Schema der
Chemotherapie bei Morbus Hodgkin (33)

Die Behandlung erfolgt zyklisch, in jedem Zyklus folgen zwei Wochen Pause auf zwei Wochen Therapie. Jeder Zyklus wird zwölfmal wiederholt, Therapiedauer also etwa ein Jahr. Behandlungstag 29 entspricht dem Beginn des zweiten Behandlungszyklus u.s.f.

Cyc = Cyclophosphamid; Vb = Vinblastin; Pc = Procarbazin;
Pred = Prednison.

<u>Medikament</u>	<u>Behandlungstage</u>			
	<u>1</u>	<u>8</u>	<u>15</u>	<u>22</u>
Cyc	300 mg/m ² KOF	300 mg/m ² KOF	-	-
Vb	4 mg/m ² KOF	4 mg/m ² KOF	-	-
Pc	100 mg/m ² KOF täglich von Tag 1 bis Tag 14		-	-
Pred	40 mg/m ² KOF täglich von Tag 1 bis Tag 10, dann ausschleichen. Nur im Zyklus 1 und 4		-	-

Die Radiotherapie erfaßte je nach Sitz des Primärtumors alle Lymphknotenstationen ober- bzw. unterhalb des Zwerchfells, nur bei älteren Kindern und bei sicherem Befall auf beiden Seiten des Diaphragmas praktizierte man eine sogenannte "total-nodal" - Bestrahlung (Erfassung sämtlicher Lymphknoten-Gruppen). Die Beschränkung auf ein kleineres Strahlenfeld erfolgte unter dem Gesichtspunkt der drohenden Wachstumsstörungen und anderer schwerer Strahlenfolgen.

Zur initialen Diagnostik des Morbus Hodgkin gehörte seit 1971 die diagnostische Laparotomie; sie umfaßte auch die Splenektomie, die ebenfalls als eine therapeutische Maßnahme angesehen werden kann.

8 a. Ewing-Sarkome

Diese Tumoren wurden anfänglich postoperativ in einer mittleren Dosis (4000 - 5000 R HD) bestrahlt und cytostatisch nachbehandelt; Cyclophosphamid alleine oder in Kombination mit Vincristin kam dabei zur Anwendung.

Seit 1973 erfolgte eine Chemotherapie nach dem in Abb. 5 erläuterten Schema; die Radiotherapie, die als entscheidender Bestandteil der Behandlung anzusehen ist, wurde möglichst hochdosiert durchgeführt, d.h. eine HD von 7000 R angestrebt. Auf operative Maßnahmen wurde verzichtet.

8 b. Osteogene Sarkome

Die Behandlung der osteogenen Sarkome (die in dieser Studie erfaßten Patienten stammen überwiegend aus den letzten drei Jahren) bot aus der Sicht des Onkologen außerhalb der chirurgischen Intervention bis vor wenigen Jahren kaum eine sinnvolle Alternative.

In neuerer Zeit sind jedoch Behandlungsschemata mit Adriamycin bzw. hochdosiertem Methotrexat vorgeschlagen worden, die auch bei den Patienten der letzten Jahre in der UKK Mainz angewendet worden sind (Abb. 6a und 6b).

Chemotherapie osteogener Sarkome I

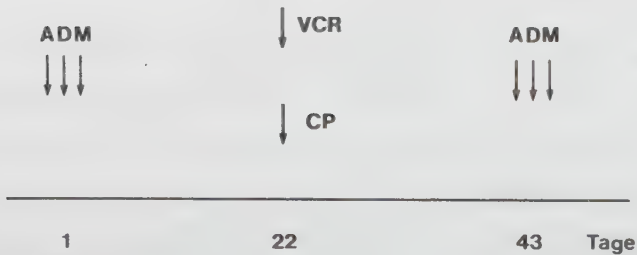


Abb. 6a: Behandlungsschema für osteogene Sarkome I (nicht metastasierende, makroskopisch radikal operierte Tumoren), nach (32).

Tag 1 - 3: ADM = Adriamycin, 20 mg/m² KOF;

Tag 22: VCR = Vincristin, 1,5 mg/m² KOF + CP = Cyclophosphamid, 1,2 g/m² KOF. Beginn des zweiten Zyklus am Tag 43; Dauer der Therapie zehn Zyklen = 60 Wochen.

Chemotherapie osteogener Sarkome II

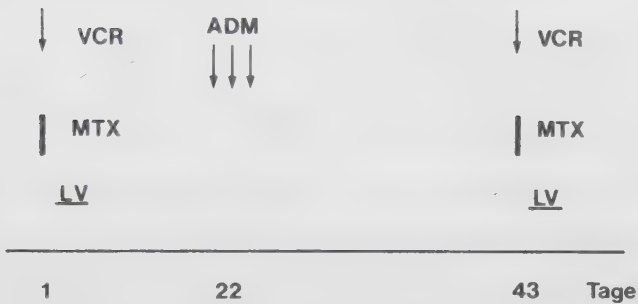


Abb. 6b: Behandlungsschema für osteogene Sarkome II (metastasierende und nicht radikal operierte Tumoren), nach (32).

Tag 1: VCR = Vincristin, $1,5 \text{ mg/m}^2$ KOF;
6-12 Stunden später Beginn der 6-Stunden
- Infusion von MTX = Methotrexat, $7,5 \text{ g/m}^2$
KOF; 6 Stunden nach Infusionsende LV = Citro-
vorum-Faktor^{*)}, 10 mg/m^2 KOF alle 6 Stunden, i.m.
oder i.v. zwölfmal; Tag 22 - 24: ADM = Adriamycin,
 20 mg/m^2 KOF; Tag 43: Beginn des zweiten Zyklus;
Dauer der Therapie zehn Zyklen = 60 Wochen.
Beginn der Therapie ein bis zwei Wochen nach der
Amputation.

^{*)} Leukovorin^R, Lederle

9. Übrige bösartige Neubildungen

Die malignen Teratome, die sogenannten "übrigen Sarkome", die malignen epithelialen Lebertumoren, die Carcinome, die Retinoblastome, Nebennierenrinden-Carcinome und Hämangioendotheliome stellen Gruppen inhomogener Tumoren dar und wurden deshalb - zumal Alter und Lokalisation zusätzliche Variable der therapeutischen Erfordernisse waren - zumeist streng individuell behandelt.

Bei den malignen Teratomen und "übrigen Sarkomen" sowie bei Retinoblastomen kam neben Operation und/oder Radiotherapie eine cytostatische Behandlung in Frage, entweder mit Cyclophosphamid und Vincristin oder zusätzlich mit Actinomycin D; in neuerer Zeit wurden die "übrigen Sarkome" und Teratome mit einer Vier-Mittel-Kombination (Abb. 5) angegangen.

Die verschiedenen Carcinome wurden überwiegend nicht cytostatisch behandelt; dies trifft auch für die Nebennierenrinden-Carcinome zu; im Vordergrund stand hier jeweils das operative Vorgehen.

Denjenigen malignen epithelialen Lebertumoren, deren Wachstum auf eine Leberhälfte beschränkt war, versuchte man mit einer Hemihepatektomie zu begegnen (dies gilt für die Patienten der letzten vier Jahre). Ansonsten war die Therapie unterschiedlich; die operativen Maßnahmen bestanden in makroskopisch totaler Exstirpation (Enukleation) und Leberteileresektion; zusätzlich erfolgte manchmal eine cytostatische Therapie.

Bei den Patienten mit Histiocytosis X^{*}) wurde initial versucht, durch eine cytostatische Behandlung mit Vincristin oder Vinblastin und Prednison (über ca. drei Monate) eine Remission herbeizuführen. Gelingt dies nicht, setzte man zusätzlich 6-Mercaptopurin und Methotrexat ein. Nur ausnahmsweise (z.B. bei Diabetes insipidus bzw. Wirbelsäulenbefall und drohender Querschnittslähmung) wurde eine niedrig dosierte Radiotherapie (1000 R HD) durchgeführt.

^{*}) Klin. Typ: M. Hand-Schüller-Christian

C. Methodik der Auswertung

Die auszuwertenden Daten wurden insgesamt rund 2000 Krankengeschichten des Archivs der Klinik entnommen, Angaben zum Verlauf den Ambulanz- bzw. Polikliniksblättern. Waren die Patienten über längere Zeit nicht mehr im Rahmen der onkologisch-hämatologischen Ambulanz der Klinik vorgestellt worden oder verzogen, wurde Auskunft über den Verbleib oder den letzten erhobenen klinischen Status von den Hausärzten eingeholt.

Stichtag der Erfassung der Patienten zur Berechnung der Überlebenszeit war der 1.7.1977.

Die statistische Auswertung der Überlebenszeiten wurde nach der "life table" - Methode von CUTLER und EDERER (15) vorgenommen^{*)}.

*) Nur bei den sieben zahlenmäßig größten Tumorgruppen (Abb. 1); die Fallzahlen der verschiedenen übrigen Neoplasien waren für eine sinnvolle Aussage bei dieser statistischen Methode zu gering

HAUPTTEIL II

Ergebnisse der Behandlung

Am Stichtag der Erhebung überlebten von den 668 Kindern 226
(= 33,8 Prozent).

Die statistisch errechneten Überlebenskurven der Tumorgruppen 1-7
(Abb. 1) sind in den Abbildungen 7 bis 29 dargestellt.

1. Leukämien

1.1. Akute lymphatische Leukämien (ALL)

Die Überlebenskurve für die akuten lymphatischen Leukämien aus der Zeit von 1956 bis 1965 fiel während der ersten zehn Monate nach Diagnosestellung steil ab; nach 30 Monaten überlebten weniger als zehn Prozent der Patienten. Die Kurve weist bis zum letzten erfaßten Zeitpunkt (nach 30 Monaten) noch kein Plateau auf (Abb. 7).

Für die Jahre 1966 bis 1971 gilt ein etwas geringerer initialer Abfall der Kurve (Abb. 7); nach 35 Monaten überlebten wenig mehr als 20 Prozent der Kinder. In die Berechnung der Absterbeordnung dieser Jahre gehen die in der gleichen Zeit beobachteten zehn akuten myeloischen Leukämien mit ein.

Die beiden Überlebenskurven für die Zeit von 1971 bis zum 30.6.1977 bzw. 1973 bis zum 30.6.1977 zeigen annähernd parallelen Verlauf (Abb. 7). Die rezidivfreie 5-Jahres - Überlebensrate der Gesamtgruppe

aus den letzten sechseinhalb Jahren beträgt 34,6 %; die 4-Jahres - Überlebensrate der jüngsten Behandlungsgruppe liegt bei 51,2 %. Beide Kurven scheinen bei 35 Monaten ein Plateau zu erreichen; eine weitere Senke nach dem 55. Monat weist jedoch auf das Vorkommen später Todesfälle hin.

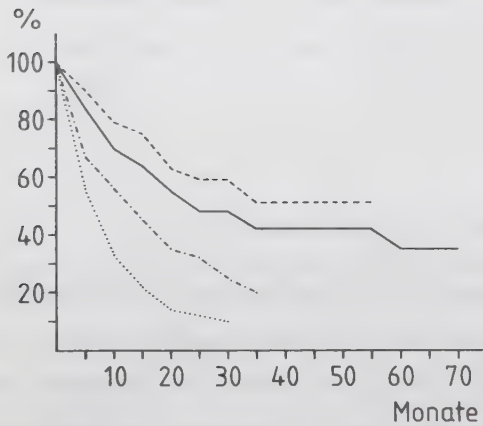


Abb. 7: Überlebenskurven ALL (UKK Mainz)

- : 1956 - 1965 (n = 96; nach LIPP (62))
- .-.- : 1966 - 1971 (+ AML n = 86; nach LENNER (60))
- : 1971 - 30.6.1977 (n = 59)
- - - : 1973 - 30.6.1977 (n = 38)

Bei Aufschlüsselung nach dem Alter zum Zeitpunkt der Diagnose beobachtet man einen günstigeren Verlauf der Kurve für die Kinder in der Altersgruppe von zwei bis neun Jahren gegenüber den Älteren. Während für die letzteren eine 5-Jahre - Überlebensrate von 23,8 % gilt, beträgt sie für die Zwei- bis Neunjährigen 40,7 % (Abb. 8).

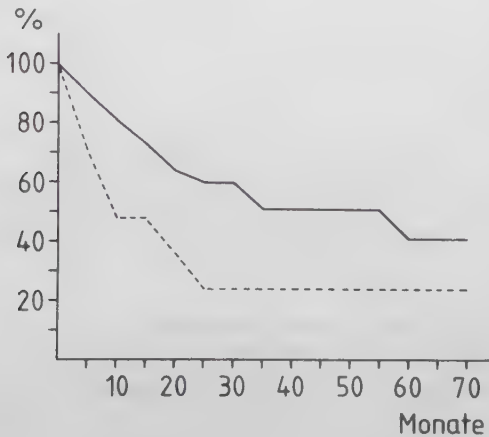


Abb. 8: Überlebenskurven ALL (UKK Mainz)

- : Alter bei Diagnose zwei bis neun Jahre
(n = 41; 1971 - 30.6.1977)
- - - : Alter bei Diagnose älter als neun Jahre
(n = 15; 1971 - 30.6.1977)

Beim Vergleich der Überlebenskurven von Knaben und Mädchen zeigt sich, daß einer 5-Jahres -Überlebensrate von 25,3 % der Knaben-
gruppe eine solche von 60,4 % der Mädchengruppe gegenübersteht
(Abb. 9).

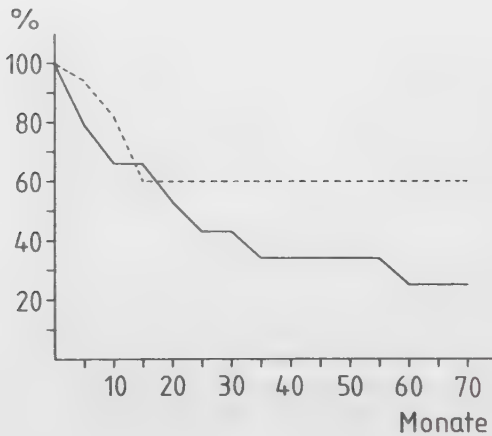


Abb. 9: Überlebenskurven ALL (UKK Mainz)

— : Knaben (n = 41; 1971 - 30.6.1977)
- - - : Mädchen (n = 18; 1971 - 30.6.1977)

Von den Kindern mit einem initialen Hämoglobin-Gehalt von weniger als 7 g% bei Diagnosestellung einer ALL überlebten nach 55 Monaten 14,6 %, während von denen mit einem höheren Hämoglobin-Gehalt zum gleichen Zeitpunkt noch 49,4 % am Leben waren (Abb. 10).

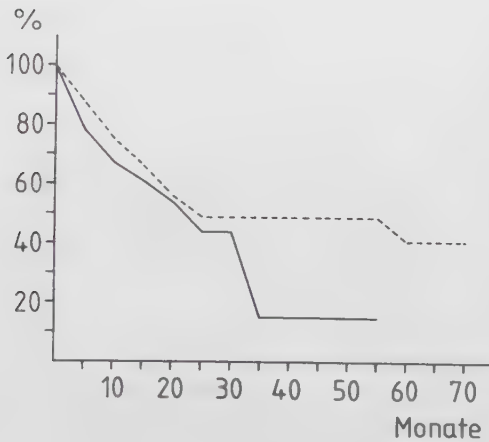


Abb. 10: Überlebenskurven ALL (UKK Mainz)

- : Initialer Hb-Gehalt geringer als 7 g%
(n = 19; 1971 - 30.6.1977)
- - - : Initialer Hb-Gehalt höher als 7 g%
(n = 40; 1971 - 30.6.1977)

Liegen die initialen Leukocyten-Werte über $10\,000/\text{mm}^3$, so ergibt sich eine Überlebensrate von 20,7 % nach 50 Monaten; für Kinder mit initial geringeren Leukocyten-Werten im peripheren Blut liegt hingegen die Chance, die Krankheit im gleichen Zeitraum zu überleben, bei 63,6 % (Abb. 11).

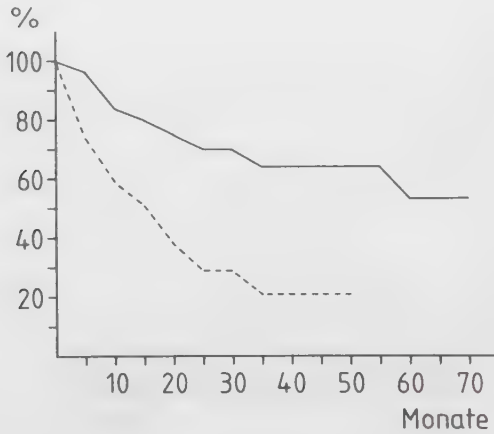


Abb. 11: Überlebenskurven ALL (UKK Mainz)

- : Initiale Leukocyten-Werte geringer
als $10\,000/\text{mm}^3$
(n = 26; 1971 - 30.6.1977)
- - - : Initiale Leukocyten-Werte höher
als $10\,000/\text{mm}^3$
(n = 33; 1971 - 30.6.1977)

Die Analyse der Überlebensdaten in Abhängigkeit von der Milzgröße bei Diagnose ergibt, daß nach 55 Monaten bei initialer Milzgröße von mehr als drei Zentimetern unter dem Rippenbogen 19,7 % mehr Kinder verstorben sind als in der Gruppe mit anfänglich geringerer Splenomegalie (Abb. 12).

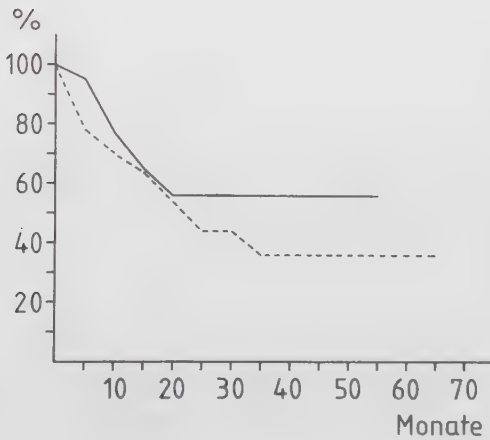


Abb. 12: Überlebenskurven ALL (UKK Mainz)

- : Milz bei Diagnose kleiner als
3 cm unter Rippenbogen
(n = 21; 1971 - 30.6.1977)
- - - : Milz bei Diagnose größer als
3 cm unter Rippenbogen
(n = 38; 1971 - 30.6.1977)

In Abbildung 13 wird die Überlebenskurve der Patienten, deren Blasten eine PAS-positive cytochemische Reaktion gezeigt haben, derjenigen aller ALL-Fälle seit 1971 zugeordnet: Nach 60 Monaten steht der Zahl von 65,4 % verstorbenen Kinder des Gesamtkollektivs eine von 38 % der erstgenannten Gruppe gegenüber.

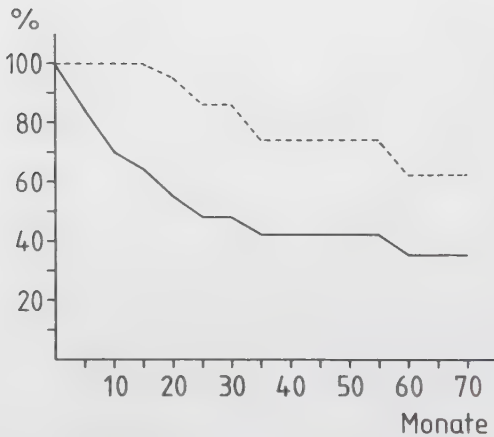


Abb. 13: Überlebenskurve ALL (UKK Mainz)

— : 1971 - 30.6.1977 (n = 59)

- - - : PAS-positive cytochemische Reaktion
(n = 30; 1971 - 30.6.1977)

1.2. Akute myeloische Leukämien (AML)

Der Verlauf der Überlebenskurve der akuten myeloischen Leukämien ähnelt dem der ALL der Zeit von 1956 bis 1965; nach der "life-table" - Analyse überleben nach zwei Jahren 12,1 % (Abb. 14).

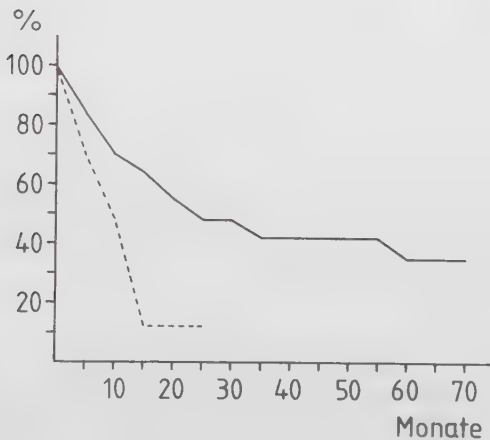


Abb. 14: Überlebenskurven ALL - AML (UKK Mainz)

— : ALL (n = 59; 1971 - 30.6.1977)

- - - : AML (n = 10; 1971 - 30.6.1977)

1.3. Chronisch myeloische Leukämien (CML)

Von den drei Kindern mit chronisch myeloischer Leukämie überlebte am 1.7.1977 eines (12 Monate); die beiden anderen starben nach 12 Monaten bzw. 5 Tagen.

2. Primäre Tumoren des Zentralnervensystems

2.1. Gesamtgruppe der ZNS-Tumoren

Die statistische Auswertung der Überlebensdaten aller Tumorfälle des ZNS seit 1954 drückt sich in einer 5-Jahres - Überlebensrate von 43,1 % aus; sie setzt sich zusammen aus einer Rate von 14,6 % für 41 Patienten des Zeitraums von 1954 bis 1966 und einer solchen von 57,9 % für 97 Patienten der Behandlungszeit danach (Abb.15).

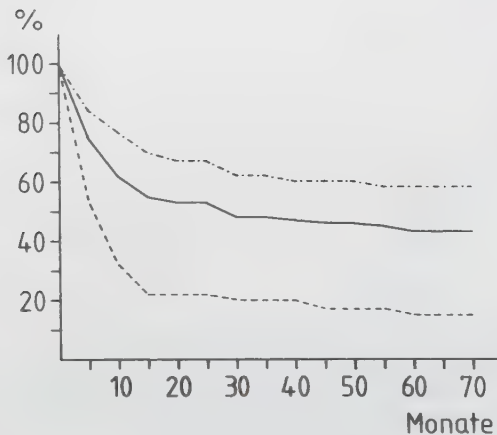


Abb. 15: Überlebenskurven ZNS-Tumoren (UKK Mainz)

— : 1954 - 30.6.1977 (n = 138)

- - - : 1954 - 1966 (n = 41)

-.-.- : 1967 - 30.6.1977 (n = 97)

2.2. Medulloblastome des Kleinhirns

Die Kinder mit Medulloblastomen des Kleinhirns aus der Zeit vor 1967 waren alle nach längstens 15 Monaten verstorben; die 5-Jahres - Überlebensrate der seither erkrankten Kinder beträgt 30 Prozent (Abb. 16).

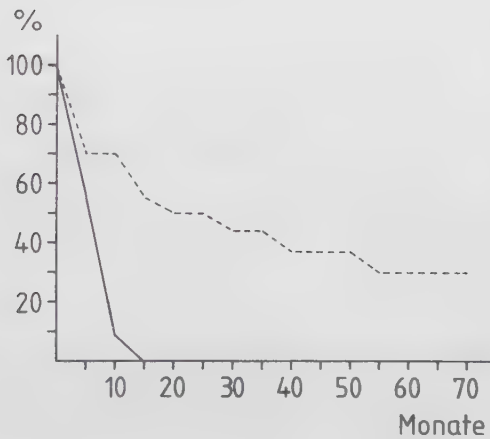


Abb. 16: Überlebenskurven Medulloblastome des Kleinhirns (UKK Mainz)
— : 1954 - 1966 (n = 11)
- - - : 1967 - 30.6.1977 (n = 24)

2.3. Astrocytome des Kleinhirns

Zwischen 1954 und 1968 verstarb mehr als die Hälfte der an Astrocytomen des Kleinhirns erkrankten Patienten bereits innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung; die Überlebenskurve erreicht nach dem 15. Monat ein Plateau (bei 38,5 %). Die Absterbeordnung für die seit 1969 erkrankten Kinder ist ebenfalls durch ein Plateau nach dem 15. Monat gekennzeichnet, und zwar bei 75,5 % (Abb. 17).

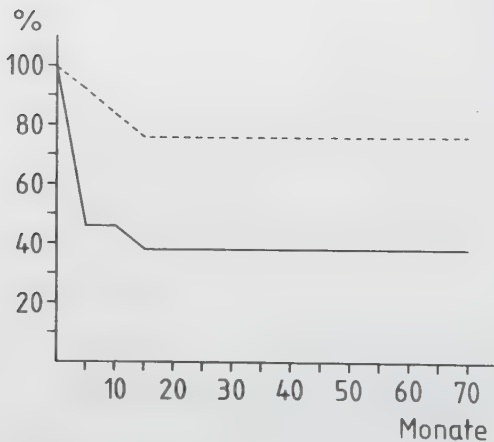


Abb. 17: Überlebenskurven Astrocytome des Kleinhirns (UKK Mainz)
— : 1954 - 1968 (n = 13)
- - - : 1969 - 30.6.1977 (n = 14)

2.4. Craniopharyngeome, Gliome des Nervus opticus, Hirnstamm- tumoren, Glioblastoma multiforme, supratentorielle Astrocytome

Abbildung 18 enthält die graphische Darstellung der Absterbeordnungen verschiedener zahlenmäßig kleinerer Gruppen von ZNS-Tumoren.

Keines der Kinder mit Gliom des Nervus opticus ist verstorben; auch 11 der 12 Fälle von Craniopharyngeomen haben überlebt.

Vier der neun Patienten, bei denen die Diagnose eines supratentoriellen Astrocytoms (verschiedener Malignitätsgrade) gestellt worden war, waren am Stichtag noch am Leben.

Die Überlebenskurven für Kinder mit Hirnstamm-Tumoren und Glioblastoma multiforme verlaufen steil abfallend; mit Ausnahme eines Kindes mit histologisch nicht verifiziertem Tumor im Bereich der Stammganglien sind alle Patienten dieser beiden Gruppen (insgesamt 20) nach spätestens 15 Monaten verstorben.

2.5. Übrige intracranielle ZNS-Tumoren

Bei der Beobachtung aller sonstigen Patienten mit intracraniellen ZNS-Tumoren, deren genaue Aufschlüsselung aus Tabelle 2 ersichtlich ist, ergibt sich, daß ein Drittel, nämlich 7 von insgesamt 21 Kindern, zu Ende der Studie verstorben ist.

2.6. Spinale Tumoren

Von den sechs Kindern mit intraspinalen Geschwülsten haben am Stichtag drei überlebt; zwei sind verstorben, eines verschollen.

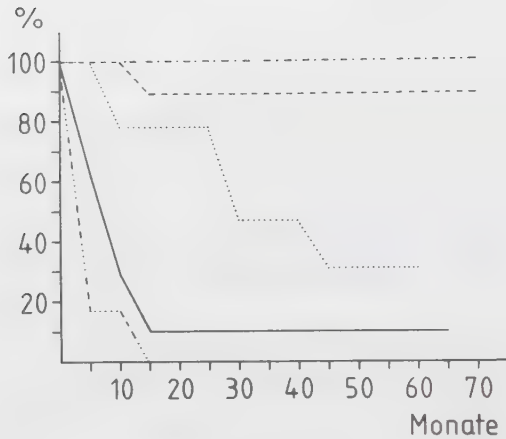


Abb. 18: Überlebenskurven verschiedener ZNS-Tumoren (UKK Mainz) *)

- .-.- : Opticusgliome (n = 8; 1954 - 30.6.1977)
- - - : Craniopharyngeome (n = 12; 1954 - 30.6.1977)
- : Supratentorielle Astrocytome (n = 9; 1954 - 30.6.1977)
- : Hirnstamm-Tumoren (n = 14; 1954 - 30.6.1977)
- ... - : Glioblastoma multiforme (n = 6; 1954 - 30.6.1977)

*) Angaben auf der Ordinate aus methodischen Gründen ("life-table"-Analyse) trotz geringer Fallzahlen in %

3. Wilmstumoren

Das Gesamtkollektiv von 46 Wilmstumoren der Jahre 1954 - 1977 weist statistisch 58,2 % Überlebende nach fünf Jahren auf; nach 40 Monaten ist graphisch ein Plateau erreicht (Abb. 19).

Die Aufteilung aller erfaßten Fälle in zwei Gruppen der Jahre 1954 - 1966 und 1967 - 1977 ergibt hinsichtlich der 5-Jahres - Überlebensrate folgendes Ergebnis: 26,7 % Überlebende der ersten, 74,4 % der letzteren Periode (Abb. 19).

Führt man lediglich die neun Fälle der letzten viereinhalb Jahre vor dem Stichtag der Studie, also der Zeit von 1973 bis zum 30.6.1977, einer Auswertung zu, so läßt sich eine 100 %ige Überlebensrate für den Zeitraum von 55 Monaten feststellen; kein Patient ist verstorben (Abb. 19).

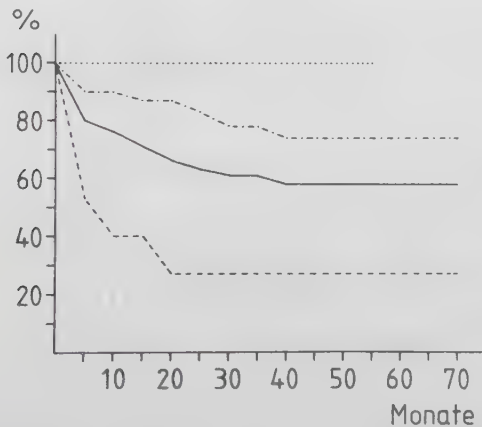


Abb. 19: Überlebenskurven Wilmstumoren (UKK Mainz)

- : 1954 - 30.6.1977 (n = 46)
- - - : 1954 - 1966 (n = 15)
- . - . : 1967 - 30.6.1977 (n = 31)
- : 1973 - 30.6.1977 (n = 9)

Die Untersuchung der Korrelation von Stadium der Erkrankung und Überlebensrate bringt als Resultat: Patienten, bei denen im Stadium I/II eine adäquate Therapie eingeleitet werden konnte, haben nach 45 Monaten zu 75,6 % überlebt; im Stadium III/IV sind es nach der gleichen Zeitspanne 12,3 %^{*)} (Abb. 20).

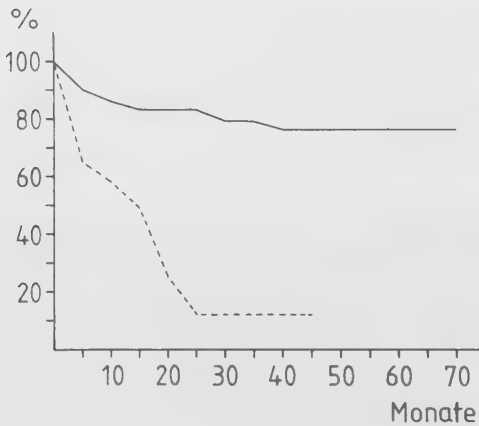


Abb. 20: Überlebenskurven Wilms Tumoren (UKK Mainz)

— : Stadium I/II (n = 29;
1954 - 30.6.1977)

- - - : Stadium III/IV (n = 17;
1954 - 30.6.1977)

^{*)} Von den 46 Patienten der UKK Mainz wies keiner das Stadium V auf

4. Maligne non-Hodgkin-Lymphome

Der steile Abfall der Kurve ist kennzeichnend für die Gruppe der non-Hodgkin-Lymphome der Jahre 1954 - 1972; auch im Gesamtkollektiv (bis zum 30.6.1977) fällt die Kurve initial dementsprechend relativ deutlich ab (Abb. 21).

Von der Gesamtzahl der Patienten haben nach 55 Monaten noch 26,9 % überlebt, die ältere Gruppe (bis 1972) zeigt nach der gleichen Zeit eine Überlebensrate von 10,3 %, die jüngere (ab 1973) eine solche von 58,7 %. Nach spätestens 20 Monaten ist in jeder der drei Kurven ein Plateau erreicht (Abb. 21).

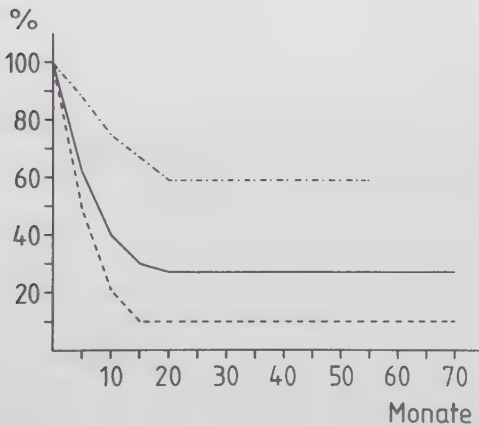


Abb. 21: Überlebenskurven non-Hodgkin-Lymphome (UKK Mainz)

— : 1954 - 30.6.1977 (n = 45)

- - - : 1954 - 1972 (n = 29)

-.-.- : 1973 - 30.6.1977 (n = 16)

5. Neuroblastome

Aus Abbildung 22 ist der nahezu identische Verlauf der Kurven für die Kinder der Jahre 1954 bis zum 30.6.1977 einerseits und der Jahre 1972 bis zum 30.6.1977 andererseits ersichtlich; 27,1 % ist die Überlebensrate aller in die Studie eingegangenen Patienten nach 20 wie auch nach 70 Monaten, die der neueren Gruppe weicht zu beiden Zeitpunkten nur um ein Prozent nach oben ab. Auch die Heilungsrate der Kinder vor 1972 ist ähnlich: Sie beträgt 20,8 % nach knapp drei Jahren (Abb. 22).

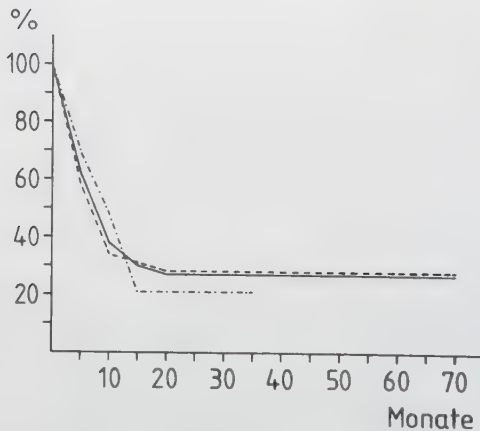


Abb. 22: Überlebenskurven Neuroblastome (UKK Mainz)

- : 1954 - 30.6.1977 (n = 42)
- - - : 1972 - 30.6.1977 (n = 10)
- .-.- : 1954 - 1971 (n = 32)

Bei Therapiebeginn im Stadium I/II der Erkrankung ist die Wahrscheinlichkeit, nach 36 Monaten zu überleben, 44,4 %, im Stadium III/IV nach 35 Monaten 7 % (Abb. 23).

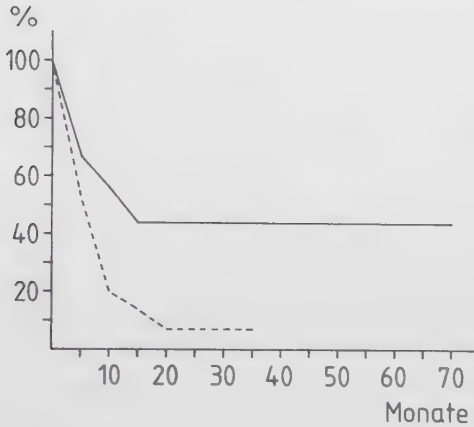


Abb. 23: Überlebenskurven Neuroblastome (UKK Mainz)

— : Stadium I/II (n = 9; 1954 - 30.6.1977)

- - - : Stadium III/IV (n = 24; 1954 - 30.6.1977) *)

*) Kinder mit Erkrankungsstadium IV-S sind hier nicht berücksichtigt

51,9 % der Kinder, die bei Diagnosestellung jünger als zwei Jahre waren, haben nach fünf Jahren überlebt, solche, die älter waren, zu 5,9 % nach 35 Monaten (Abb. 24).

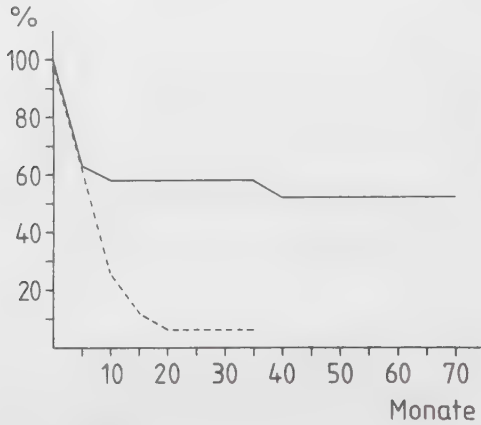


Abb. 24: Überlebenskurven Neuroblastome (UKK Mainz)

- : Alter bei Diagnose jünger als
zwei Jahre (n = 19; 1954 - 30.6.1977)
- - - : Alter bei Diagnose älter als
zwei Jahre (n = 23; 1954 - 30.6.1977)

6. Rhabdomyosarkome

Auch bei der Auswertung der Überlebensdaten von Kindern mit Rhabdomyosarkomen fällt der ähnliche Kurvenverlauf des Gesamtkollektivs einerseits und der beiden Einzelgruppen (1954 - 1972; 1973 - 1977) andererseits auf; nach 40 Monaten haben 35,5 % der Patienten des Gesamtkollektivs überlebt, nach gleicher Zeit sind es aus den Jahren 1954 - 1972 31,6 % und aus der Zeit von 1973 bis zum 30.6.1977 45,9 % gewesen (Abb. 25).

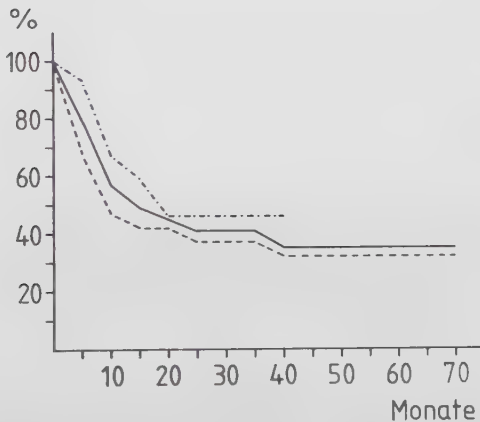


Abb. 25: Überlebenskurven Rhabdomyosarkome (UKK Mainz)

— : 1954 - 30.6.1977 (n = 34)

- - - : 1954 - 1972 (n = 19)

-.-.- : 1973 - 30.6.1977 (n = 15)

Untersucht man die Rhabdomyosarkome der gesamten Zeit nach der Art der Lokalisation, so ergibt sich folgendes Bild: Die Überlebensquote der Kinder, die an Rhabdomyosarkomen der Orbita erkrankt sind, beträgt nach 40 Monaten 48,6 %; sie beträgt bei Fällen anderer Lokalisation (außer Kopf-Hals-Bereich ^{*)}) zu diesem Zeitpunkt 17,7 % (Abb. 26).

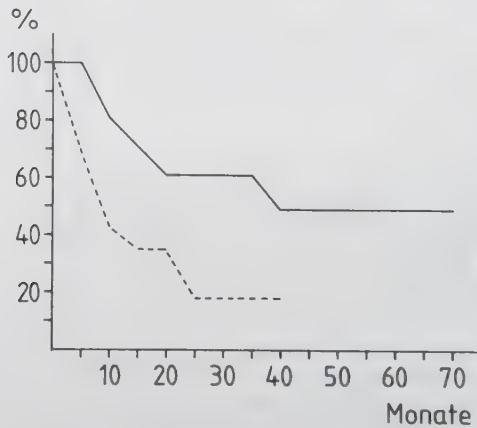


Abb. 26: Überlebenskurven Rhabdomyosarkome (UKK Mainz)

— : Orbita (n = 12; 1954 - 30.6.1977)
- - - : Übrige (außer Kopf-Hals-Bereich;
n = 16; 1954 - 30.6.1977)

^{*)} Die Gruppe der Kopf-Hals-Rhabdomyosarkome wurde wegen der geringen Fallzahl (n = 6) nicht statistisch untersucht

7. Morbus Hodgkin

Die 5 Jahres - Überlebensrate der 28 Fälle von Morbus Hodgkin in den Jahren 1954 bis zum 30.6.1977 liegt bei 74,7 %; analysiert man die Daten der Jahre 1954 bis 1971 bzw. 1972 bis zum 30.6.1977 getrennt, so betragen die Raten entsprechend 72,2 % bzw. 85,7 % (Abb. 27).

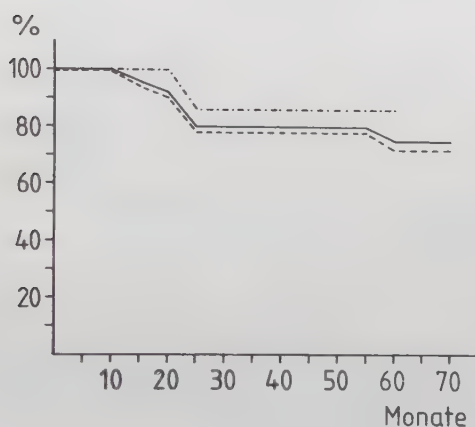


Abb. 27: Überlebenskurven Morbus Hodgkin (UKK Mainz)

— : 1954 - 30.6.1977 (n = 28)

- - - : 1954 - 1971 (n = 18)

-.-.- : 1972 - 30.6.1977 (n = 10)

Von den Patienten, bei denen im Rahmen der Therapie eine Splenektomie durchgeführt wurde, haben nach fünf Jahren 45 % überlebt, von den übrigen 82,4 % (Abb. 28).

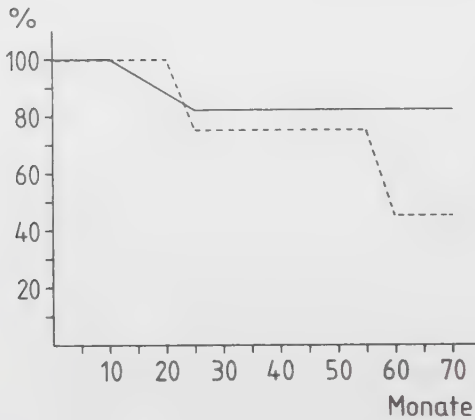


Abb. 28: Überlebenskurven Morbus Hodgkin (UKK Mainz)
— : Therapie ohne Splenektomie (n = 17;
1954 - 30.6.1977)
- - - : Therapie mit Splenektomie (n = 11;
1954 - 30.6.1977)

Die Überlebensraten bei Stadium I/II der Erkrankung und bei Stadium III/IV differieren nach fünf Jahren um 10,3 %; die Rate beträgt bei Stadium I/II 73 %, bei Stadium III/IV 83,3 % (Abb. 29).

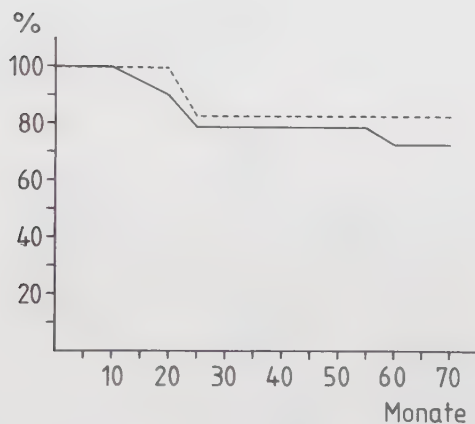


Abb. 29: Überlebenskurven Morbus Hodgkin (UKK Mainz)

- : Stadium I/II (n = 21;
1954 - 30.6.1977)
- - - : Stadium III/IV (n = 7;
1954 - 30.6.1977)

8 a. Teratome

Insgesamt wurden 16 Teratome im Erfassungszeitraum dieser Studie diagnostiziert (Lokalisation Tab. 10).

Tab. 10: Lokalisation des Primärtumors bei 16 Fällen
von Teratomen (UKK Mainz 1954 - 30.6.1977)

Hoden (Teratocarcinome)	n = 7
Steißbein	n = 5
Ovar (Dysgerminome)	n = 3
Becken	n = 1

Es handelte sich um acht Knaben und acht Mädchen; bei dreien der Kinder war der Tumor angeboren. Sechs der Kinder waren bei der Diagnose jünger als 12 Monate, die ältesten waren zwei 14-jährige Mädchen.

Von den 16 Patienten haben am Stichtag acht überlebt, und zwar 2;3 bis 20;9 Jahre (Tab. 11).

Bei allen verstorbenen Kindern mit Steißbeinteratomen und Hodenteratomen (Teratocarcinomen) war die Diagnose vor 1970 gestellt worden.

Tab. 11: Teratome UKK Mainz 1954 - 30.6.1977

Lokalisation	n	verstorben nach (Jahre)	Therapie	überlebend nach (Jahre)	Therapie
Hoden	7	0;7 2;4 1;9 1;8	Semikastratio/ Cyclophosphamid " " " + Methotrexat	4;10 2;3 4;11	Totalexstirpation/ Cyclophosphamid, Methotrexat, Actinomycin D Semikastratio, Lymphadenektomie Semikastratio, Lymphadenektomie/ Cyclophosphamid, Methotrexat, Actinomycin D
Steißbein	5	0;5 0;2	PE/Cyclophosphamid, Methotrexat PE/Cyclophosphamid	6;3 2;11 2;10	Totalexstirpation (einschl. Steißbein) " Totalexstirpation
Ovar	3	0;10	TE Primärtumor, Hemicolektomie, TE Leber/4500 R/ Cyclophosphamid, Vincristin, Actinomycin D	20;9 19;1	Totalexstirpation/ Cyclophosphamid Totalexstirpation/ 150 R (konv. Radio- therapie)
Becken	1	0;8	3000 R Becken, 2000 R Lunge/ T 2 - Protokoll		

8b. "Übrige Sarkome"

Bei den unter der Diagnose "übrige Sarkome" zusammengefaßten 14 Fällen handelt es sich um unklassifizierte oder unklassifizierbare Sarkome. Es erscheint nicht sinnvoll, diese inhomogene Gruppe in Hinblick auf Therapieergebnisse genauer zu analysieren. Von den 14 Kindern überlebten am Stichtag zehn, und zwar 0;8 bis 15;0 Jahre.

8c. Maligne epitheliale Lebertumoren

Von den 12 Kindern mit malignen epithelialen Lebertumoren (5 Knaben, 7 Mädchen im Erkrankungsalter zwischen 0;2 und 10;7 Jahren) sind 11 verstorben, alle bis auf eine Ausnahme innerhalb der ersten Monate nach Diagnosestellung. Ein Mädchen hat am Stichtag rezidivfrei überlebt nach Hemihepatektomie und cytostatischer Behandlung mit Adriamycin, Actinomycin D, Vincristin und Cyclophosphamid.

8d. Carcinome und maligne Melanome

Von Carcinomen und malignen Melanomen betroffen waren zehn Kinder; die Tumoren waren in verschiedenen Organen lokalisiert (Tab. 12). Am Stichtag haben vier Kinder 0;1 bis 1;9 Jahre überlebt.

Tab. 12: Lokalisation des Primärtumors bei zehn Fällen von Carcinomen und malignen Melanomen (UKK Mainz 1954-30.6.1977)

Hypernephrom	n = 3
Malignes Melanom	n = 2
Schilddrüse	n = 2
Rectum	n = 1
"Abdomen"	n = 1
"Nasen-Rachen-Raum"	n = 1

8 e. Histiocytosis X

Bei den hier erfaßten zehn Kindern mit Histiocytosis X handelt es sich um ein Mädchen mit Morbus Abt-Letterer-Siwe und neun Kinder mit Morbus Hand-Schüller-Christian. Sämtliche Kinder haben am Stichtag überlebt; die Überlebenszeiten liegen zwischen 0;4 und 9;0 Jahren.

8 f. Ewing-Sarkome

Bei neun Kindern mit Ewing-Sarkomen waren die Primärtumoren in verschiedenen Regionen lokalisiert (Tab. 13). Am Stichtag haben vier Patienten mit Überlebenszeiten zwischen 0;4 und 4;0 Jahren überlebt.

Tab. 13: Lokalisation des Primärtumors bei neun Fällen
von Ewing-Sarkomen (UKK Mainz 1954 - 30.6.1977)

Femur	n = 3
Os ilium	n = 3
Ulna	n = 1
Mandibula	n = 1
Sonstige	n = 1

8 g. Osteogene Sarkome

Tabelle 14 gibt einen Überblick über die verschiedenen Lokalisationen des Primärtumors bei insgesamt sieben Kindern.

Drei Kinder haben am Stichtag überlebt; die Überlebenszeiten liegen zwischen 0;5 und 4;0 Jahren.

Tab. 14: Lokalisation des Primärtumors bei sieben

Fällen von osteogenen Sarkomen

(UKK Mainz 1954 - 30.6.1977)

Femur	n = 3
Tibia	n = 2
Wirbelsäule	n = 1
Os frontale	n = 1

8 h. Retinoblastome

Eines der sieben Kinder, bei denen ein Retinoblastom diagnostiziert wurde, ist verstorben. Die übrigen haben bis zum Stichtag der Studie zwischen 0;1 und 22;6 Jahren überlebt.

8 i. Nebennierenrinden - Carcinome (Tab. 15)

8 j. Hämangioendotheliome (Tab. 16)

Tab. 15: NNR - Carcinome UKK Mainz 1954 - 30.6.1977 (n = 3)

Name	Geburts- datum	Geschlecht	Datum Diagnose	Alter Diagnose	30.06.77	Überl.zeit (Jahre)	Therapie
S., C.	21.05.56	w	1/68	11;8	verst.	1;3	Totallexstirpation/6000 R/ Cyclophosphamid, Prednison
V., A.	20.10.50	w	8/63	12;10	verst.	0;7	Totallexstirpation/1800 R/ Cyclophosphamid, Prednison, Trenimon, SPI-Sandoz
W., D.	11.09.72	w	10/74	2;1	lebt	2;8	Totallexstirpation/1500 R

Tab. 16: Hämangioendotheliome UKK Mainz 1954 - 30.6.1977 (n = 3)

Name	Geburts- datum	Geschlecht	Datum Diagnose	Alter Diagnose	30.06.77	Überl.zeit (Jahre)	Therapie
K., H.	04.11.64	m	3/65	0;4	verst.	1 Woche	PE Leber/Cyclophosphamid
P., T.	21.06.64	m	9/64	0;3	lebt	12;9	Totallexstirpation/3000 R/ Cyclophosphamid
S., U.	13.02.60	m	10/65	5;8	verst.	2;5	Hemihepatektomie/Enukleation Wangenknoten/6000 R/Cyclo- phosphamid, Vincristin, Metho- trexat, Trenimon, SPI-Sandoz

HAUPTTEIL III

Diskussion

Über zum Teil sehr gute Behandlungsergebnisse bei zahlreichen der häufigeren bösartigen Neubildungen im Kindesalter ist vielfach berichtet worden (2, 5, 8, 18, 25, 74, 82, 96). Andererseits liegen Untersuchungen über Ergebnisse der Therapie, die das gesamte onkologische Krankengut einer Kinderklinik betreffen, bislang kaum vor. Eine derartige Analyse erscheint aber deshalb von besonderer Bedeutung, weil die darin gewonnenen Aussagen am ehesten die Möglichkeiten der Therapie und die Wahrscheinlichkeit der Heilung für ein regionales Patientenkollektiv widerspiegeln; man muß berücksichtigen, daß die Therapieerfolge für eine einzelne Tumorgruppe an einem hochspezialisierten Zentrum zwar die prinzipiell gegebenen und optimalen Möglichkeiten der modernen Behandlung charakterisieren, daß sie jedoch nichts oder nur wenig über die Realisierung dieser Behandlung in einem allgemein-pädiatrischen Krankenhaus aussagen. Hierbei ist auch die Selektion der Patienten an speziellen Zentren zu bedenken.

Auf die teilweise großen Unterschiede der Behandlungsergebnisse beim Vergleich hochspezialisierter Einheiten mit dem Landesdurchschnitt haben MYERS u.a. (68) hingewiesen; GRIFFEL (31) fand unterschiedliche Therapieergebnisse, als er die Überlebensraten für Wilms Tumoren an einem Tumorzentrum mit denen einer ländlichen Gegend verglich.

Im Patientengut der Universitäts-Kinderklinik Mainz entspricht die Verteilung der Diagnosen bei 668 Kindern der auch anderswo festgestellten Häufigkeit der einzelnen Krankheitsbilder (55, 85): Etwas mehr als ein Drittel der Diagnosen entfällt auf die Leukämien und ca. ein Fünftel auf die primären Tumoren des Zentralnervensystems, während Wilmstumoren, Neuroblastome und non-Hodgkin-Lymphome etwa je ein Fünfzehntel der gesamten bösartigen Neubildungen ausmachen. Der Prozentsatz der Rhabdomyosarkome ist im Vergleich dazu etwas geringer, nimmt aber in den letzten Jahren zu; dies ist vermutlich auf eine verbesserte morphologische Diagnostik zurückzuführen (34). Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen insgesamt ist ebenfalls gestiegen (Abb. 2); es ist anzunehmen, daß hierfür eher die Tendenz verantwortlich ist, derartige Erkrankungen an wenigen spezialisierten Abteilungen großer pädiatrischer Kliniken durchführen zu lassen als eine absolute Zunahme der Erkrankungszahlen im ganzen Land.

An der deutlichen Verbesserung der Prognose bei den akuten lymphatischen L e u k ä m i e n haben von 244 betroffenen Kindern im Mainzer Krankengut der Jahre 1956 - 1977 erst diejenigen in größerer Zahl partizipiert, bei denen eine solche Diagnose nach 1970 gestellt wurde. Auch in den Jahren zuvor waren in einem relativ hohen Prozentsatz hämatologische Remissionen möglich gewesen (60), Langzeitremissionen jedoch und Heilungen auf Dauer wurden erst möglich nach routinemäßiger ZNS-Prophylaxe und einer verbesserten remissionserhaltenden Therapie (41, 71).

Die gegenwärtig bei der ALL erzielte 4-Jahres-Heilung von mehr als 50 Prozent stellt eine erhebliche Verbesserung gegenüber den bis zum Endpunkt der jeweiligen Analyse deutlich abfallenden Lebenskurven früherer Studien des Krankenguts der UKK Mainz dar (62, 60). Ähnliche Verbesserungen bezüglich der Prognose dieses Leidens werden auch anderweitig beschrieben (81); RIEHM u.a. berichten von 62 % 6-Jahres - Überlebenden (74) bei allerdings erhöhtem therapiebedingtem Mortalitätsrisiko insbesondere während der Induktionsphase.

Da die Kurve der jüngsten Untersuchungsgruppe der hier vorliegenden Studie bei 35 Monaten ein Plateau erreicht, kann erwartet werden, daß die Zahl der Rezidive auch später gering bleiben wird. Dies stimmt überein mit den Aussagen anderer Autoren (74, 81), die nach entsprechender Beobachtungsdauer keine hohen Rezidivraten mehr feststellten.

Für die Prognose der ALL sind neben der Therapie andere Faktoren mitbestimmend gewesen *):

- Das A l t e r bei Diagnosestellung. Patienten in der Altersklasse von zwei Jahren bis neun Jahren haben eine größere Chance, rezidivfrei zu überleben als solche mit einem Erkrankungsalter von über neun Jahren (siehe dazu auch (56)).

*) In die statistisch erstellten Überlebenskurven der ALL-Patienten in Hinblick auf die sonstigen prognostisch möglicherweise relevanten Parameter wurde nur das Kollektiv von 59 Kindern der Jahre 1971 - 1977 einbezogen: Hierdurch ergab sich die Möglichkeit, diese Parameter unter vergleichbaren Therapiebedingungen zu untersuchen

- Das G e s c h l e c h t. Die Überlebenskurve der Knaben zeigt einen deutlich ungünstigeren Verlauf als die der Mädchen, bei deren statistischer Bestimmung und früher Plateaubildung allerdings die Auswirkung der niedrigen Fallzahl berücksichtigt werden muß. Dieser Unterschied in der Lebenserwartung ist bislang in der einschlägigen Literatur nicht beschrieben worden.
- Der (initiale) H ä m o g l o b i n - Gehalt bei Diagnosestellung. Die Höhe des Hb-Gehaltes scheint Bedeutung für die Prognose des Leidens zu haben: Für Kinder mit einem Hb-Wert von weniger und mehr als 7 g% verlaufen die Überlebenskurven in den beiden ersten Jahren annähernd gleich; sie entfernen sich danach voneinander: In der Folgezeit wird eine höhere Absterberate für Kinder mit einem initialen Hb-Gehalt unter 7 g% deutlich.
- Es ergibt sich auch ein prognostischer Unterschied in Hinblick auf die L e u k o c y t e n - Werte bei Diagnosestellung. Bestätigt wird die Aussage anderer Verfasser (56, 74), daß Patienten mit initial hohen Leukocyten-Werten - in der vorliegenden Studie über $10\,000/\text{mm}^3$ - eine wesentlich geringere Heilungschance haben als die anderer.
- Größe der M i l z bei Diagnosestellung. Von den Kindern mit initialer Splenomegalie - über drei Zentimeter unter dem Rippenbogen - ist eine größere Zahl verstorben als von den übrigen (siehe dazu auch (71)).
- C y t o c h e m i e. Der Vergleich der Überlebenskurve aller Patienten mit der der PAS-positiven Fälle läßt die günstigere

Prognose der letztgenannten Untersuchungsgruppe erkennen (siehe dazu auch (74)).

Eine leichte Verbesserung der Überlebenszeiten der akuten myeloischen Leukämie mit Kombinationen cytostatischer Behandlung (72) ist festzustellen. Die Prognose im Sinne einer echten Heilung hat sich jedoch nicht entscheidend verändert: Sie ist nach wie vor schlecht; so müssen als derzeit optimale Überlebensrate rund zehn Prozent in fünf Jahren angesehen werden (72).

Die Überlebenschancen der Kinder, die an primären Tumoren des Zentralnervensystems erkranken, haben sich in den letzten zehn Jahren ebenfalls deutlich verbessert: Die bei nahezu 60 Prozent liegende 5-Jahres - Heilung aller Patienten mit malignen Geschwülsten des ZNS im letzten Jahrzehnt der Studie ist Ausdruck der verbesserten Therapie in diesem Zeitraum; die Rate ist um über 40 Prozent höher als in den Jahren bis 1966.

Die große Gruppe der ZNS-Tumoren stellt jedoch keine homogene Einheit dar; entsprechend differieren die unterschiedlichen Arten auch in Hinblick auf die Überlebenszeiten und -raten voneinander.

Verliefen bis Mitte der sechziger Jahre alle Fälle von Medulloblastomen des Kleinhirns nach spätestens 15 Monaten tödlich, so läßt sich dagegen eine günstigere Tendenz in der weiteren Beobachtungszeit feststellen; erweiterte Radiotherapie, geminderte Operationsrisiken und die Anwendung neuer Chemotherapeutika haben die 5-Jahres - Überlebensrate bei dieser hochmalignen Geschwulst auf

30 Prozent steigen lassen. Diese Zahl liegt nur geringfügig unter den in der Literatur angegebenen Zahlen (9, 40, 65, 67). Die meisten Todesfälle ereigneten sich in den ersten zwei Jahren nach der Diagnosestellung (siehe dazu auch (10)).

Die Astrocytome des Kleinhirns hatten im Gegensatz zu den Medulloblastomen und anderen intracraniellen Tumoren auch in früheren Jahrzehnten schon eine relativ gute Prognose (30). In der UKK Mainz betrug die 5-Jahres - Überlebensrate zwischen 1954 und 1968 knapp 40 Prozent. Auch hier sind aber die Behandlungsergebnisse signifikant verbessert worden; die Rate für gleiche Beobachtungszeitdauer hat in den letzten achteinhalb Jahren 75 Prozent erreicht. Diese Zahl deckt sich weitgehend mit denen in der Literatur (10, 30).

Die Prognose der Hirnstamm-Tumoren muß aufgrund sowohl eigener Beobachtungen als auch den Erfahrungen anderer Autoren (10, 69, 80, 88) als weiterhin schlecht bezeichnet werden. Nur eines von insgesamt 14 Kindern hat mehr als 15 Monate überlebt. Zu beachten ist, daß der Hirnstamm eine der strahlenempfindlichsten Regionen des ZNS darstellt (10).

Die unterschiedlichen Überlebensraten verschiedener Autoren (10, 69, 80, 88, 93) - so wird vereinzelt über 5-Jahres - Überlebensquoten um 42 Prozent berichtet (93) - resultieren offensichtlich aus differierender zahlenmäßiger Repräsentanz der einzelnen - im Malignitätsgrad durchaus voneinander abweichenden - histologischen Typen.

Nach Einführung der Radiotherapie in die Behandlung inoperabler Craniopharyngeome sind steigende Überlebensraten veröffentlicht

worden (39, 52, 66, 79); nicht zuletzt das früher beträchtliche Operationsrisiko (10) wurde gemindert. Einer 5-Jahres - Überlebensrate von etwa 80 Prozent nach Angaben der Literatur (10,66) steht eine solche von über 90 Prozent bei vergleichbarer kombinierter Behandlung der UKK Mainz gegenüber (11 von 12 Kindern haben am Stichtag überlebt).

Die Prognose der Gliome des Nervus opticus ist gut; alle Patienten haben nach fünf Jahren überlebt. Von vergleichbaren Ergebnissen berichtet BLOOM (10).

Vier von neun Kindern mit Astrocytomen des Großhirns unterschiedlicher Malignitätsgrade (= rund 30 Prozent 5-Jahres - Überlebensquote laut "life-table" - Analyse) haben am Ende der Studie überlebt. Teilweise wird von doppelt so hohen Raten berichtet (29); auf jeden Fall sind die Ergebnisse besser als bei den vergleichbaren Tumoren des Erwachsenenalters.

Ausgesprochen schlecht stellt sich die Überlebenschance von Kindern mit Glioblastoma multiforme ("high-grade astrocytomas") dar. Alle sechs Patienten waren nach 15 Monaten verstorben.

Es steht außer Frage, daß die Einführung von Actinomycin D in die Behandlung der W i l m s t u m o r e n gegen Ende der sechziger Jahre die Bemühungen zur Bekämpfung dieser Tumorart einen großen Schritt weitergebracht hat (59, 87); die signifikante Steigerung der Überlebensraten der in der vorliegenden Arbeit erfaßten Population vor und nach 1967 macht das deutlich: Die 5-Jahres - Überlebensrate ist von etwa 25 Prozent um rund 50 auf 75 Prozent

gestiegen. Nach zusätzlicher Hinzunahme von Vincristin in den Behandlungsplan - Vincristin besitzt ebenfalls nachgewiesenermaßen einen Effekt bei Wilmstumoren (6) - ist in der UKK Mainz kein Kind mehr bis zum Stichtag der Studie verstorben.

Der Wilmstumor weist heute - andere Autoren beschreiben Überlebensraten von 80 - 90 Prozent nach zwei Jahren (18, 59) - die höchsten Heilungsraten aller Tumoren des Kindesalters auf (58); er gilt zu meist als geheilt, wenn innerhalb von zwei Jahren nach Therapiebeginn weder lokale Rezidive noch Metastasen auftreten. Auch metastatische Prozesse können hier in höherem Prozentsatz geheilt werden als bei allen übrigen malignen Neoplasien im Kindesalter.

Bestätigt wurden die Beobachtungen anderer Verfasser (18, 46) insofern, als die Prognose dieser Erkrankung auch vom Ausbreitungsstadium zu Therapiebeginn abhängt. Stadium V wird erfahrungsgemäß in Höhe der Überlebenswahrscheinlichkeit des Stadiums III eingeordnet (18).

Das Alter bei Diagnosestellung ist ebenfalls ein wichtiger prognostischer Parameter: Kinder unter zwei Jahren haben eine signifikant bessere Überlebenschance (6, 46).

Die Operationsmethoden der Nephrektomie sind weitgehend perfektioniert (die OP-Mortalität ist außerordentlich gering (58)), und trotz unterschiedlicher Auffassung über Applikationszeitpunkt und Dosishöhe der Radiotherapie scheint man sich heute einig, daß eine weitere Verbesserung der Prognose nur über eine Verbesserung der Chemotherapie führt (58).

Nachdem das LSA-2 - L-2 - Protokoll (3) ab 1973 in der Behandlung der n o n - H o d g k i n - L y m p h o m e in Mainz etabliert worden war, hat sich die Überlebenswahrscheinlichkeit deutlich erhöht:

In den Jahren bis 1973 lag die 4-Jahres - Heilungsrate nur bei etwa 10 Prozent, im jüngsten Behandlungskollektiv liegt sie bei annähernd 60 Prozent. Dies bedeutet eine drastische Verbesserung der Heilungschancen für Kinder, die an diesem - im Vergleich zum Morbus Hodgkin wesentlich schwereren - Leiden erkrankt sind. Während noch vor etwa zehn Jahren nur von ungefähr 10-20 Prozent Heilungsraten berichtet wurde (45), beschreiben Autoren in jüngster Zeit 3-Jahres - Überlebensraten von rund 75 Prozent (96).

Zu berücksichtigen ist allerdings, daß einerseits hinsichtlich der A u s d e h n u n g bei Diagnosestellung (loco-regional/disseminiert), andererseits hinsichtlich der L o k a l i s a t i o n sowie auch der verschiedenen h i s t o l o g i s c h e n T y p e n prognostische Unterschiede bestehen (96). Auch der Knochenmarksbefall im Sinne einer l e u k ä m i s c h e n T r a n s f o r m a t i o n scheint bei verschiedenen Erstmanifestationsorten unterschiedlich zu sein (45).

Von Bedeutung ist das Erreichen eines Plateaus beider statistisch untersuchter Populationen sowie deren Integration nach spätestens 20 Monaten; dies deutet auf frühe Todesfälle und sehr geringe Rezidivraten danach; diese Beobachtung konnten auch andere Autoren machen (57).

Einen echten Durchbruch hat es in der Therapie und Prognose der Neuroblastome noch nicht gegeben; hier verlaufen die Überlebenskurven aus älterer und neuerer Zeit praktisch gleich. Nach wie vor liegt die 5-Jahres - Überlebensrate aller Patienten zwischen 20 und 30 Prozent.

Die Ergebnisse der Literatur weichen nur wenig voneinander ab; stellvertretend gelten hier die Untersuchungen von EVANS u.a. (22), die eine 2-Jahres - Überlebensrate von 30 Prozent erwähnt; dies stimmt mit den oben erwähnten Zahlen überein *).

Die Prognose für die Kinder, die unter einem Neuroblastom leiden, scheint von einer Vielzahl von Faktoren beeinflußt zu sein (90); die meisten sind noch unbekannt, einige jedoch sehr augenfällig:

- Das S t a d i u m bei Diagnosestellung. Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist bei höheren Stadien (III/IV) gering; bei Stadium I und II dagegen liegt sie über 40 Prozent. Vergleichbare Werte beschreibt EVANS (22). - Eine Sonderstellung nimmt das Stadium IV-S ein: Es hat den Anschein, als sei die spontane Regressionsrate hier relativ hoch (90).
- Das A l t e r bei Diagnosestellung. Falls der Primärtumor bei den über zwei Jahre alten Patienten nicht makroskopisch total exstirpiert werden kann, verschlechtert sich die Überlebensrate rapide. Ganz anders verhält es sich bei der altersmäßig jüngsten Gruppe (unter zwei Jahren): Aus dieser haben ca. 50 Prozent nach fünf Jahren überlebt (siehe dazu auch (22, 90)).

*) Die Kurven erreichen nach spätestens 20 Monaten ein Plateau; daher: 2-Jahres-Quote $\hat{=}$ 5-Jahres-Quote

- Die L o k a l i s a t i o n des Primärtumors. Die dem Grenzstrang entspringenden Neuroblastome haben eine bessere Prognose als solche, die vom Nebennierenmark ausgehen (90).

Es scheint, als habe die Chemotherapie in der Behandlung der Neuroblastome bezüglich der Dauerheilung noch keinen echten Fortschritt gebracht; das Für und Wider bezüglich einzelner Substanzen bzw. deren Kombinationen in der Literatur (es existieren zahlreiche verschiedene Therapiepläne) zeigt eine gewisse Ratlosigkeit. Viele Fragen, die diese Tumorart aufgibt, sind noch offen; man diskutiert immunologische Aspekte, die Frage der Spontanregression, die Hypothesen von Faktoren, die die Entwicklung des Nervengewebes möglicherweise steuern (90).

Nachdem man erkannt hatte, daß keiner der drei Pfeiler moderner Tumorbehandlung alleine zur Steigerung der Überlebensrate bei R h a b d o m y o s a r k o m e n ausreichen, sondern nur eine optimale Zusammenführung bzw. Ergänzung der Teilbereiche untereinander (unter Einbeziehung einer konsequenten Chemotherapie) weiterführen würde, verstärkten sich die Heilungserfolge deutlich (19,34). Von früher berichteten 2-Jahres - Überlebensraten um 20 Prozent (49) ist die Quote für den gleichen Zeitraum teilweise auf über 60 Prozent gestiegen (37).

In der vorliegenden Untersuchung kommt diese Tendenz weniger stark zum Ausdruck; die Anhebung der 2- bzw. 3-Jahres - Überlebensrate der Gruppe nach 1973 im Vergleich zur früheren macht ungefähr 10 Prozent aus und liegt bei etwa 45 Prozent. Es muß hierbei

allerdings berücksichtigt werden, daß relativ viele Kinder bereits mit Rezidiven zur Behandlung nach Mainz kamen.

Auch bei den Rhabdomyosarkomen beeinflussen aber unterschiedliche Parameter die Prognose des Leidens entscheidend: Neben **A l t e r** (?) (86), **S t a d i u m** (19) und **h i s t o l o g i s c h e m** **T y p u s** (86) ist dies auch die **L o k a l i s a t i o n** des Primärtumors. Deutlich liegt die Heilungschance für Rhabdomyosarkome der Orbita über der für die übrigen. Dies ist mehrfach bestätigt worden (14, 86).

Über 5-Jahres - Überlebensraten um 50 Prozent der Fälle bei M o r b u s H o d g k i n wurde schon vor zehn Jahren berichtet (45); die eigenen Resultate weisen für den Zeitraum vor 1972 aber bereits über 70 Prozent auf.

Nach Anwendung eines modifizierten DE VITA (= MOPP) - Schemas für kombinierte Chemotherapie in Verbindung mit der "total-nodal" - bzw. Großfeldradiotherapie ist nach 1972 eine 5-Jahres - Überlebensrate von etwa 85 Prozent erreicht worden.

Eine grundsätzliche kombinierte Radio-Chemotherapie wird nicht von allen Autoren uneingeschränkt befürwortet (45); manche haben durch "total-nodal" - Bestrahlung in den Stadien I und II (47), aber auch durch alleinige Chemotherapie, insbesondere durch konsequente Anwendung des MOPP - Schemas eindrucksvolle Ergebnisse erzielt (98): In beiden Fällen eine 5-Jahres - Überlebensrate von bis zu 90 Prozent.

Die Behandlung keiner anderen bösartigen Neubildung des Kindesalters scheint im Hinblick auf eine differenzierte Therapie so stark vom Stadium der Erkrankung abhängig zu sein (45). Zur Objektivierung des Stadiums wird in der Regel die diagnostische Laparotomie mit Splenektomie durchgeführt (28); ob dieser Eingriff den Verlauf des Leidens günstig oder ungünstig beeinflusst, ist letztlich noch unklar; Hypothesen sprechen für das eine oder andere (45). - Bei der Untersuchung des Verlaufs der 28 Kinder in Mainz sind diejenigen Fälle, bei denen eine Splenektomie durchgeführt wurde, prognostisch ungünstiger gewesen.

Vom Einfluß der unterschiedlichen h i s t o l o g i s c h e n T y p e n auf die Prognose wird berichtet (12), auch das S t a d i u m soll einen Einfluß darauf haben (45); eine solche Aussage kann von dieser Stelle aus nicht bestätigt werden: Die Prognose ist in allen Stadien praktisch gleich gut gewesen.

Noch immer stellt die Operation den wichtigsten Faktor bei der Behandlung der T e r a t o m e dar. Inwieweit zusätzliche Radio- und Chemotherapie die Prognose hier verbessern können, ist noch offen; die Tumoren sind sehr selten und Langzeitstudien mit adjuvanter Radio- und Chemotherapie stehen noch aus.

Keines der Mainzer Kinder mit nach 1970 diagnostiziertem Steißbein- bzw. Hodenteratom ist verstorben; in der Literatur wird von minimalen Heilungsraten (27) oder überhaupt nicht vorgekommener Heilung (36, 50) bei alleiniger Operation oder kombinierter

Therapie der Steißbeinteratome berichtet, von Heilungsraten um 50 Prozent bei alleiniger Operation der Hoden- und Ovarialteratome (27).

Sowohl die eigenen als auch die Beobachtungen anderer (27) ergeben, daß die Prognose mit zunehmendem A l t e r der Patienten schlechter wird; die Malignität nimmt zu.

Ein auch nur vorläufiges Urteil über die Prognose der sogenannten "übrigen S a r k o m e" hier abzugeben, erscheint nicht sinnvoll; die verschiedenen Typen sind zu unterschiedlich. Nur das Bemühen um weitestgehende Klassifizierung wird hier die Chance des einzelnen Patienten erhöhen.

Die Prognose der L e b e r t u m o r e n hängt im Wesentlichen von der Radikalität der Operation ab, zusätzlich aber auch vom h i s t o l o g i s c h e n T y p u s (solitärknotige Hepatoblastome vom fetalen Typ konnten schon bis zu 70 Prozent geheilt werden (48)). Makroskopisch oder mikroskopisch nicht vollständig entfernte Tumoren führen innerhalb von wenigen Monaten zum Tode (48). Verschiedene cytostatische und radiotherapeutische Behandlungsformen sind erprobt und beschrieben worden (26, 78), aber umstritten. *

Im eigenen Patientengut hat nur ein Patient am Stichtag überlebt.

Die Erfahrungen bezüglich Therapie und Prognose der unterschiedlichen C a r c i n o m e der UKK Mainz sind gering. Umfangreichere Studien sind auch in der Literatur unbekannt; dies gilt auch für

das maligne Melanom. - Die Heilungschance für differenzierte Schilddrüsenkarzinome durch Operation ist gut (38); beide Mainzer Fälle haben am Stichtag überlebt.

Der Krankheitsverlauf bei der H i s t i o c y t o s i s X ist keinesfalls immer gutartig; mit tödlichem Ausgang beim Morbus Abt-Letterer-Siwe wurde früher in der Regel gerechnet. Es hat sich gezeigt, daß eine Behandlung mit Vinblastin und Corticosteroiden in etwa der Hälfte der Fälle zur Heilung führen kann (53); im untersuchten Krankengut hat der einzige Patient am Stichtag überlebt.

Die Histiocytosis X vom Typ Hand-Schüller-Christian verläuft ebenfalls in einem Teil der Fälle letal (53, 54). Im Einzelfall ist die Prognose nicht vorhersehbar und korreliert offensichtlich nicht mit der Ausdehnung des Leidens zum Zeitpunkt der Diagnose; durch Vinblastin und Corticosteroide werden Langzeitremissionen erzielt (53). Alle neun Kinder des Mainzer Krankengutes haben am Stichtag der Studie überlebt; es scheint im Gegensatz zu anderen Malignomen, daß die Prognose nach Rezidiv nicht infaust wird (54).

Eine hochdosierte Radiotherapie und kombinierte Chemotherapie haben die Überlebenschancen beim E w i n g - S a r k o m verbessert. Auch in der Literatur wird auf die verbesserte Prognose (früher: ca. 10 Prozent 5-Jahres - Überlebende (23)) unter dieser Therapie verwiesen (42, 76). Die Strahlennebenwirkungen können allerdings erheblich sein. Die Prognose bei metastatischen Prozessen ist ausgesprochen schlecht.

Eine Wende in Therapie und bis dahin schlechter Prognose von osteogenen Sarkomen (es wurde über 5-Jahres - Überlebensraten von z.B. 10 (61) und 19 Prozent (16) berichtet) scheint die von JAFFE vorgeschlagene hohe Methotrexat-Dosierung mit anschließender Gabe von Citrovorum-Faktor (43, 75) gebracht zu haben; er berichtet von eindrucksvollen Überlebensraten (44).

Erfahrungen größeren Umfangs in der UKK Mainz mit dieser Therapieform stehen noch aus.

Bilaterale Retinoblastome kamen im Mainzer Krankengut nicht vor. - Durch Operation und (bei einigen Kindern) adjuvante Chemotherapie haben am Stichtag sechs von sieben Kindern überlebt; BEDFORD u.a. (7) berichten von Heilungsraten für alle Stadien zwischen 75 und 100 Prozent.

Die Erfahrungen mit Nebennierenrinden-Carcinomen und Hämangioendotheliomen des Kindes sind bei jeweils drei Fällen innerhalb von 24 Jahren in der UKK Mainz gering.

Von der Behandlung des NNR-Carcinoms durch Operation und postoperative Bestrahlung mit 2500 R berichten STEWART u.a. (84); Regressionen bei einzelnen inoperablen oder metastasierenden Tumoren durch o,p-PPD sind beobachtet worden (91).

Insgesamt kann für den Untersuchungszeitraum 1954 bis 1977 festgestellt werden, daß sich die Prognose im Hinblick auf langfristiges Überleben in den letzten Jahren wesentlich verbessert hat. Dies gilt in besonderem Maße für Erkrankungen wie akute lymphatische Leukämien, Medulloblastome und Astrocytome des Kleinhirns, Wilmstumoren und non-Hodgkin-Lymphome; ähnliches ist in näherer Zukunft für osteogene Sarkome, Ewing--Sarkome, Rhabdomyosarkome und die Histiocytosis X zu erwarten (angedeutet im vorliegenden Patientengut, wenn auch statistisch nicht relevant). - Hingegen haben sich nennenswerte Verbesserungen in der Therapie von primären Tumoren des ZNS höheren Malignitätsgrades sowie von Neuroblastomen bisher noch nicht abgezeichnet.

Es ist besonders hervorzuheben, daß (unter dem Gesichtspunkt einer Dauerheilung) wesentliche therapeutische Fortschritte auch bei inoperablen Prozessen erreicht worden sind; d.h., Heilungen auf Dauer - und nicht nur Lebensverlängerungen - sind auch durch eine kombinierte Radio-/Chemotherapie mittlerweile möglich geworden.

Die sich aus den vorliegenden Daten ergebenden Konsequenzen für eine zukünftige Behandlung könnten in erster Linie sein, die Anstrengungen für eine adäquate Therapie bei bisher prognostisch ungünstigeren Tumoren gezielt zu verstärken, bei auch jetzt schon erfolgreich zu behandelnden malignen Neoplasien die Schwerpunkte der Therapie (entweder Operation, Radiotherapie oder Chemotherapie) in optimaler Verteilung festzulegen und bei den hier beschriebenen selteneren Tumorarten durch Konzentration der jeweils geringen Fallzahlen in wenigen Zentren größere Erfahrung im Umgang mit diesen Malignomen zu gewinnen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Krankengeschichten von 668 Kindern mit malignen Neoplasien, die in der Zeit vom Januar 1954 bis zum Juni 1977 an der Universitäts-Kinderklinik Mainz behandelt worden waren, wurden unter Gesichtspunkten der Therapie und Prognose ausgewertet. Bei der Analyse berücksichtigt wurden

- verschiedene Tumordiagnosen (meist histologisch verifiziert),
- verschiedene Therapieformen in den jeweils untersuchten Zeiträumen,
- Behandlungsergebnisse bei Erstbehandlung (Dauer erster Remissionen),
- Rezidive bzw. weitere tumorbedingte Komplikationen und deren Therapie,
- zweite und weitere Remissionen;

ferner bei den häufigeren Tumorarten

- Abhängigkeit der Therapie und der Behandlungsergebnisse von Besonderheiten der jeweiligen Tumorart.

Die Therapie änderte sich in dem untersuchten Zeitraum bei den meisten der bösartigen Neubildungen grundlegend. Interdisziplinäre Zusammenarbeit sowie die Anwendung einer aggressiven Polychemotherapie sind Schwerpunkte der Behandlung geworden. - Für die einzelnen Tumor- bzw. Leukämiearten wird die für die jeweiligen Zeiträume gültige Therapie und der Anteil der verschiedenen Behandlungsverfahren (Operation, Radiotherapie und cytostatische Behandlung) dargelegt.

Für die verschiedenen (umfangreicheren) Diagnosegruppen und die sich ergebenden Untergruppen wurden die Absterbeordnungen nach der "life-table" - Methode ermittelt. Diese Art der Analyse erlaubt - auch unter Einbeziehung der Patienten der letzten Jahre mit zum Teil noch kürzerer Überlebenszeit - eine statistische Aussage zur Wahrschein-

lichkeit des Überlebens nach einer bestimmten Zeit. - Bei den Tumorgruppen mit geringeren Erkrankungszahlen im untersuchten Zeitraum wurde auf eine statistische Aussage bewußt verzichtet.

Bei der kritischen Analyse der Therapieergebnisse stellen sich, insbesondere auch bei den häufigeren Tumorarten, eindrucksvolle prognostische Verbesserungen dar:

Die Rate der bei akuter lymphatischer Leukämie nach vier Jahren in erster kontinuierlicher Remission überlebenden Kinder ist mittlerweile auf mehr als 50 Prozent angestiegen, während unter der früheren Behandlung nur 10 bis 20 Prozent der Kinder nach 30 bzw. 35 Monaten, zum Teil mit hämatologischem und/oder ZNS-Rezidiv der Erkrankung überlebten.

Die 5-Jahres - Überlebensrate der Gruppe der primären Tumoren des Zentralnervensystems insgesamt ist von rund 15 auf knapp 60 Prozent gestiegen.

Von den Kindern mit Medulloblastomen des Kleinhirns überlebte bis Mitte der sechziger Jahre keines den 15. Monat nach Diagnosestellung, wohingegen die 5-Jahres - Überlebensrate gegenwärtig bei 30 Prozent liegt.

Die Wahrscheinlichkeit einer andauernden Heilung bei Astrocytomen des Kleinhirns beträgt zur Zeit sogar 75 Prozent (früher: knapp 40 Prozent).

Die Prognose bei Wilms Tumoren ist ausgesprochen günstig geworden: 75 Prozent der nach 1967 behandelten Kinder haben nach fünf Jahren rezidivfrei überlebt; die Analyse der Behandlungsergebnisse im Zeitraum von 1973 bis 1977 weist noch günstigere Resultate aus.

Von den Kindern mit malignen non-Hodgkin-Lymphomen (initial kein Knochenmarksbefall) überleben nach vier Jahren rund 60 Prozent in erster Remission. Von den vor 1972 behandelten Kindern überlebten nur 10 Prozent; es handelte sich dabei um lokalisierte primäre sogenannte Reticulosarkome des Abdomens.

Bei den zahlenmäßig kleineren Tumorgruppen zeigen sich deutliche Fortschritte in der Therapie - und damit der Prognose (unter Berücksichtigung histologischer Sonderformen und altersabhängiger Variabilität im klinischen Verhalten der Erkrankungen) - vor allem bei malignen Teratomen und den verschiedenen Formen der Histiocytosis X, neuerdings auch bei den Ewing-Sarkomen und den osteogenen Sarkomen. - Da für diese Diagnosegruppen eine statistische Analyse derzeit noch nicht möglich ist, werden die relevanten Daten tabellarisch dargestellt.

Nur geringe Verbesserungen im Hinblick auf die Langzeitprognose der Erkrankungen sind bei Neuroblastomen, Rhabdomyosarkomen und den akuten myeloischen Leukämien festzustellen. Insbesondere bei den Rhabdomyosarkomen dürfte die Zusammensetzung des in den letzten sechs Jahren beobachteten Patientengutes (primär ungünstigere Stadien der Erkrankung) zumindest teilweise bedeutsam gewesen sein.

Die Prognose bei Morbus Hodgkin stellt sich für das vorliegende Patientengut nach Einführung der diagnostischen Laparotomie und Splenektomie nicht günstiger als früher dar.

Es werden verschiedene Risikofaktoren innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen ermittelt, die bei einheitlicher Therapie einen wesentlichen Einfluß auf die Prognose haben:

Bei der ALL sind es Alter, Geschlecht, initialer Hämoglobin-Gehalt und Leukocytenzahl im peripheren Blut, Milzgröße und cytochemische Reaktion der Blasten. - Einen Einfluß nimmt bei den Wilmstumoren das Stadium der Erkrankung. - Die Wahrscheinlichkeit einer Heilung beim Neuroblastom ist abhängig von Stadium und Alter, beim Rhabdomyosarkom von der Lokalisation.

Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse werden mit denen der einschlägigen Literatur verglichen und die Resultate kritisch gewürdigt. Insgesamt kann festgestellt werden, daß die Prognose bei malignen Neoplasien im vorliegenden, unausgewählten Krankengut im Ganzen nicht von den Resultaten abweicht, die von ausgesprochen spezialisierten Tumorzentren berichtet werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Arbeitsgemeinschaft "Tumoren im Kindesalter":
Maligne Tumoren im Kindesalter. Ergebnisse einer kooperativen
Therapiestudie mit Cyclophosphamid und Röntgenstrahlen.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 153
2. Arbeitsgemeinschaft "Tumoren im Kindesalter":
Maligne Tumoren im Kindesalter. Ergebnisse einer kooperativen
Therapiestudie mit Operation, Bestrahlung und Polychemotherapie.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 2267
3. AUR, R.J.A., H.O. HUSTU, J.V. SIMONE, C.B. PRATT, D. PINKEL:
Therapy of localized and regional lymphosarcoma of childhood.
Cancer 27 (1971), 1328
4. AUR, R.J.A., D. PINKEL:
Total therapy of acute lymphocytic leukemia.
Progr. Clin. Cancer 5 (1973), 155
5. AUR, R.J.A., J.V. SIMONE, C.B. PRATT:
Successful remission induction in children with acute
lymphocytic leukemia at high risk for treatment failure.
Cancer 27 (1971), 1332
6. BACHMANN, K.D., W. KRÖLL:
Der Wilms-Tumor im ersten Lebensjahr. Insbesondere über 62
Nephroblastome des Neugeborenen.
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 2598
7. BEDFORD, M.A., C. BEDOTTO, P.A. MACFAUL:
Retinoblastoma - A study of 139 cases.
Brit. J. Ophthal. 55 (1971), 19
8. BLOOM, H.J.G.:
Combined modality therapy for intracranial tumors.
Cancer 35 (1975), 111

9. BLOOM, H.J.G., E.N.K. WALLACE, J.M. HENK:
The treatment and prognosis of medulloblastoma in children:
A study of 82 verified cases.
Am. J. Roentgeno1. 105 (1969), 43
10. BLOOM, H.J.G., L.S. WALSH:
Tumours of the central nervous system.
in: BLOOM, H.J.G., J. LEMERLE, M.K. NEIDHARDT, P.A. VOUTE (Hrsg.),
Cancer in Children, Clinical Management, pp. 93-119 (Springer,
Berlin, 1975)
11. BURCHENAL, J.H.:
Long-term survivors in acute leukemia and Burkitt's tumor.
Cancer 21 (1968), 595
12. BUTLER, J.J.:
Relationship of histological findings to survival in Hodgkin's
disease.
Cancer Res. 31 (1971), 1770
13. CARBONE, P.P., H.S. KAPLAN, K. MUSHOFF, D.W. SMITHERS, M. TUBIANA:
Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification.
Cancer Res. 31 (1971), 1860
14. CASSADY, J.R., R.H. SAGERMAN, P. TRETTER, R.M. ELLSWORTH:
Radiation therapy for rhabdomyosarcoma.
Radiology 91 (1968), 116
15. CUTLER, S.J., F. EDERER:
Maximum utilization of the life table method in analyzing survival.
J. Chron. Dis. 8 (1958), 699
16. DAHLIN, D.C., M.B. COVENTRY:
Osteogenic sarcoma. A study of six hundred cases.
J. Bone and Joint Surg. 49-A (1967), 101

17. D'ANGIO, G.J.:
Management of children with Wilms' Tumor.
Cancer 30 (1972), 1528
18. D'ANGIO, G.J., A.E. EVANS, N. BRESLOW, B. BECKWITH, H. BISHOP,
P. FEIGL, W. GOODWIN, L.L. LEAPE, L.F. SINKS, W. SUTOW,
M. TEFFT, J. WOLFF:
The treatment of Wilms' tumor - results of the National
Wilms' Tumor Study.
Cancer 38 (1976), 633
19. D'ANGIO, G.J., A. EVANS:
Soft tissue sarcomas.
in: BLOOM, H.J.G., J. LEMERLE, M.K. NEIDHARDT, P.A. VOUTE
(Hrsg.), Cancer in Children, Clinical Management, pp. 217-241
(Springer, Berlin, 1975)
20. DE VITA, V.T., A.A. SERPICK, P.P. CARBONE:
Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's
disease.
Ann. Int. Med. 73 (1970), 881
21. EVANS, A.E., G.J. D'ANGIO, C.E. KOOP:
Childhood cancer: Basic considerations in diagnosis and treatment.
in: Ped. Clin. N. Am. 23, Nr.1, pp. 3-9 (Saunders, Philadelphia, 1976)
22. EVANS, A.E., C.J. D'ANGIO, J. RANDOLPH:
A proposed staging for children with neuroblastoma.
Cancer 27 (1971), 374
23. FALK, S., M. ALPERT:
Five year survival of patients with Ewing's sarcoma.
Surg. Gyn. Obstr. 124 (1967), 319
24. FARBER, S.:
Chemotherapy in the treatment of leukemia and Wilms'tumor.
JAMA 198 (1966), 154

25. FERNANDEZ, C.H., W.W. SUTOW, O.R. MERINO, S.L. GEORGE:
Childhood rhabdomyosarcoma. Analysis of coordinated therapy
and results.
Am. J. Roentgenol. 123 (1975), 588
26. FILLER, R.M., M. TEFFT, G.F. VAWTER, C. MADDOCK, A. MITUS:
Hepatic lobectomy in childhood: Effects of X-ray and chemo-
therapy.
J. Ped. Surg. 4 (1969), 31
27. FLAMANT, F., D. PELLERIN:
Teratomas in general and tumours of the reproductive organs.
in: BLOOM, H.J.G., J. LEMERLE, M.K. NEIDHARDT, P.A. VOUTE
(Hrsg.), Cancer in Children, Clinical Management, pp. 242-251
(Springer, Berlin, 1975)
28. GLATSTEIN, E., J.M. GUERNSEY, S.A. ROSENBERG, H.S. KAPLAN:
The value of laparotomy and splenectomy in the staging of
Hodgkin's disease.
Cancer 24 (1969), 709
29. GOL, A.:
Cerebral astrocytomas in childhood.
J. Neurosurg. 19 (1962), 577
30. GOL, A., W. MCKISSOCK:
The cerebellar astrocytomas: A report on 98 verified cases.
J. Neurosurg. 16 (1959), 287
31. GRIFFEL, M.:
Wilms' tumor in New York State. Epidemiology and survivorship.
Cancer 40 (1977), 3140
32. GUTJAHR, P.:
Votr. Dtsch. Krebskongr. (Hamburg, 1976)

33. GUTJAHR, P.:
Therapie maligner Tumoren im Kindesalter.
Ther. d. Gegenw. 116 (1977), 28

34. GUTJAHR, P., K. HILL, P. PIPPERT, S. HOFMANN, M. NEIDHARDT:
Rhabdomyosarkome im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk. 122 (1974), 805

35. GUTJAHR, P., J. KUTZNER:
Kombinierte Radio-Chemotherapie des Zentralnervensystems bei malignen Neoplasien im Kindesalter.
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 1651

36. HENDREN, W.H., B.M. HENDERSON:
Surgical management of sacrococcygeal teratomas with intrapyloric extension.
Ann. Surg. 171 (1970), 77

37. HEYN, R.M., R. HOLLAND, W.A. NEWTON, M. TEFFT, N. BRESLOW, J.R. HARTMANN:
The role of combined chemotherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in children.
Cancer 34 (1974), 2128

38. HILLER, H.J., K.D. BACHMANN:
Über das sogenannte Schilddrüsenkarzinom im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk. 118 (1970), 157

39. HOFF, J.T., R.H. PATTERSON:
Craniopharyngiomas in children and adults.
J. Neurosurg. 36 (1972), 299

40. HOPE-STONE, H.F.:
Results of treatment of medulloblastoma.
J. Neurosurg. 32 (1970), 83

41. HUSTU, H.O., R.J.A. AUR, M.S. VERZOSA, J.V. SIMONE, D. PINKEL:
Prevention of central nervous system leukemia by irradiation.
Cancer 32 (1973), 585

42. HUSTU, H.O., D. PINKEL, C.B. PRATT:
Treatment of clinically localized Ewing's sarcoma with radio-
therapy and combination chemotherapy.
Cancer 30 (1972), 1522

43. JAFFE, N.:
Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic
sarcoma.
Cancer 30 (1972), 1627

44. JAFFE, N., E. FREI III, D. TRAGGIS, Y. BISHOP:
Adjuvant methotrexate and citrovorum-factor treatment of
osteogenic sarcoma.
N. Engl. J. Med. 291 (1974), 994

45. JENKIN, R.D.T., P.M. JONES:
Malignant Lymphomas.
in: BLOOM, H.J.G., J. LEMERLE, M.K. NEIDHARDT, P.A. VOUTE
(Hrsg.), Cancer in Children, Clinical Management, pp. 162-179
(Springer, Berlin, 1975)

46. JEREB, B., G. EKLUND:
Factors influencing the cure rate in nephroblastoma. A review
of 335 cases.
Acta Radiol. (Ther.) 12 (1973), 84

47. JOHNSON, R.E.:
Total nodal irradiation.
J. Am. Med. Assoc. 223 (1973), 59

48. KASAI, M., I. WATANABE:
Liver tumours.
in: BLOOM, H.J.G., J. LEMERLE, M.K. NEIDHARDT, P.A. VOUTE
(Hrsg.), Cancer in Children, Clinical Management, pp. 279-287
(Springer, Berlin, 1975)
49. KILMAN, J.W., H.W. CLATWORTHY, Jr., W.A. NEWTON, Jr., J.L. GROSFELD :
Reasonable surgery for rhabdomyosarcoma: A study of 67 cases.
Ann. Surg. 178 (1973), 346
50. KLING, S.:
Sacrococcygeal teratoma.
Canad. J. Surg. 12 (1969), 22
51. KOOS, W.T., M.H. MILLER:
Intracranial Tumours of Infants and Children.
(Mosby, St. Louis, 1971)
52. KRAMER, S., W. MCKISSOCK, J.P. CONCANNON:
Craniopharyngiomas: Treatment by combined surgery and radiation
therapy.
J. Neurosurg. 18 (1961), 217
53. LAHEY, M.E.:
Histiocytosis X - comparison of three treatment regimens.
J. Pediat. 87 (1975), 179
54. LAHEY, M.E.:
Histiocytosis X - an analysis of prognostic factors.
J. Pediat. 87 (1975), 184
55. LAMPERT, F.:
Krebs im Kindesalter - Leitfaden der pädiatrischen Onkologie.
(Urban & Schwarzenberg, München, 1970)

56. LAMPERT, F.:
Therapie der akuten Lymphoblastenleukämie im Kindesalter.
in: HARTWICH, G. (Hrsg.), Diagnose und Therapie von Leukämien
und malignen Lymphomen, pp. 25-29 (Straube, Erlangen, 1978)
57. LEMERLE, M., R. GERARD-MARCHANT, D. SARRAZIN, H. SANCHO,
G. TCHERNIA, F. FLAMANT, J. LEMERLE, O. SCHWEISGUTH:
Lymphosarkoma and reticulum cell sarcoma in children - A
retrospective study of 172 cases.
Cancer 32 (1973), 1499
58. LEMERLE, J., M.F. TOURNADE, D. SARRAZIN, J. VALAYER:
Tumours of the kidney.
in: BLOOM, H.J.G., J. LEMERLE, M.K. NEIDHARDT, P.A. VOUTE
(Hrsg.), Cancer in Children, Clinical Management, pp. 252-267
(Springer, Berlin, 1975)
59. LEMERLE, J., P.A. VOUTE, M.F. TOURNADE, J.F.M. DELEMARRE,
B. JEREB, L. AHSTROM, R. FLAMANT, R. GERARD-MARCHANT:
Preoperative versus postoperative radiotherapy, single versus
multiple courses of Actinomycin D in the treatment of Wilms'
tumor. Preliminary results of a controlled clinical trial
conducted by the International Society of Pediatric Oncology
(S.I.O.P.).
Cancer 38 (1976), 647
60. LENNER, B.:
Klinik, Therapie, Komplikation und Prognose bei 91 Kindern
mit akuter Leukämie 1966 - 1971.
Inaug. Diss., Mainz (1974)
61. LICHTENSTEIN, L.:
Bone Tumors 4th ed. (Mosby, St. Louis, 1972)

62. LIPP, R.:
Die Leukämiefälle der Universitäts-Kinderklinik Mainz von
1956 - 1965.
Inaug. Diss., Mainz (1968)
63. LUKES, R.J., L.F. CRAVER, T.C. HALL, H. RAPPAPORT, P. RUBIN:
Report of the Nomenclature Committee.
Cancer Res. 26 (1966), 1311
64. MATSON, D.D.:
Neurosurgery of Infancy and Childhood.
(Thomas, Springfield, 1969)
65. McFARLAND, D.R., H. HORWITZ, E.L. SAENGER, G.K. BAHR:
Medulloblastoma - a review of prognosis and survival.
Br. J. Radiol. 42 (1969), 198
66. McKISSOCK, W., R.K. FORD:
Results of treatment of the craniopharyngiomas.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 29 (1966), 475
67. MEALEY, J., P.V. HALL:
Medulloblastoma in children. Survival and treatment.
J. Neurosurg. 46 (1977), 56
68. MYERS, M.H., H.W. HEISE, F.P. LI, R.W. MILLER:
Trends in cancer survival among U.S. white children, 1955 -1971.
J. Pediatr. 87 (1975), 815
69. PANITSCH, H.S., B.O. BERG:
Brain-stem tumours of childhood and adolescence.
Am.J. Dis. Child. 119 (1970), 465
70. PINKEL, D.:
Total therapy of acute lymphocytic leukemia.
JAMA 222 (1972), 1170

71. PINKEL, D.:
Treatment of acute leukemia.
Pediatr. Clin. Am. 23 (1976), 117
72. PIZZO, P.A., E.S. HENDERSON, B.G. LEVENTHAL:
Acute myelogenous leukemia in children: A preliminary
report of combination chemotherapy.
J. Pediatr. 88 (1976), 125
73. PRATT, C.B., H.O. HUSTU, I.D. FLEMING, D. PINKEL:
Coordinated treatment of childhood rhabdomyosarcoma with
surgery, radiotherapy, and combination chemotherapy.
Cancer Res. 32 (1972), 606
74. RIEHM, H., H. GADNER, K. WELTE:
Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lympho-
blastischen Leukämie des Kindes - Erfahrungsbericht nach
6 Jahren.
Klin. Pädiat. 189 (1977), 89
75. ROSEN, G., S. SUWANSIRIKUL, C. KWON, C. TAN, S.S. WU,
E.J. BEATTLE, M.L. MURPHY:
High-dose Methotrexate with Citrovorum factor rescue and
Adriamycin in childhood osteogenic sarcoma.
Cancer 33 (1974), 1151
76. ROSEN, G., N. WOLLNER, C. TAN, S.J. WU, S.I. HAJDU, W. CHAM,
G.J. D'ANGIO, M.L. MURPHY:
Disease-free survival in children with Ewing's sarcoma
treated with radiation therapy and adjuvant four-drug
sequential chemotherapy.
Cancer 33 (1974), 384
77. RUSCHE, C.:
Treatment of Wilms' tumor.
J. Urolog. 65 (1951), 950

78. SAWAGUCHI, S., H. AKIYAMA, Y. OHTA:
Intraarterial infusion chemotherapy of malignant liver tumors
in infants.
Tokyo: Presented at P.A.P.S. Meeting 1972
79. SHARMA, U., P.N. TANDON, K.K. SAXENA, R.M. SINGHAL, J.D. BARUAH:
Craniopharyngiomas treated by a combination of surgery and
radiotherapy.
Clin. Radiol. 25 (197), 13
80. SHELINE, G., T.L. PHILLIPS, E. BOLDREY:
The therapy of unbiopsied brain tumours.
Am. J. Roentgenol. 93 (1965), 664
81. SIMONE, J., R.J.A. AUR, H.O. HUSTU, D. PINKEL:
"Total therapy" studies of acute lymphocytic leukemia in
children. Current results and prospects for cure.
Cancer 30 (1972), 1488
82. SIMONE, J.V., M.S. VERZOSA, J.A. RUDY:
Initial features and prognosis in 363 children with acute
lymphocytic leukemia.
Cancer 36 (1975), 2099
83. SONLEY, M.J.:
Treatment and prognosis of central nervous system tumours.
in: POCHEDLY, C., T.F. NECHELES (Hrsg.), Major Problems in
Childhood Cancer, pp. 233-254 (Thomas, Springfield, 1973)
84. STEWART, D.R., P.H. JONES, A. JOLLEYS:
Carcinoma of the adrenal gland in children.
J. Pediat. Surg. 9 (1974), 59
85. SUTOW, W.W.:
Generals aspects of childhood cancer.
in: SUTOW, W.W., T.J. VIETTI, D.J. FERNBACH (Hrsg.), Clinical
Pediatric Oncology, pp. 1-6 (Mosby, St. Louis, 1973)

86. SUTOW, W.W., M.P.SULLIVAN, H.L. RIED, H.G. TAYLOR, K.M.GRIFFITH:
Prognosis in childhood rhabdomyosarcoma.
Cancer 25 (1970), 1384
87. TAN, C., H.W. DARGEON, J.H. BURCHENAL:
The effect of Actinomycin D on cancer in childhood.
Pediatrics 24 (1959), 544
88. VILLANI, R., S.M. GAINI, G. TOMEI:
Follow-up study of brain stem tumors in children.
Child's brain 1 (1975), 126
89. Vital statistics of the United States 1967.
Public Health Service (Washington, 1969)
90. VOUTE, P.A., W.J. VAN PUTTEN, J.M.V. BURGERS:
Tumours of the sympathetic nervous system.
in: BLOOM, H.J.G., J. LEMERLE, M.K. NEIDHARDT, P.A. VOUTE
(Hrsg.), Cancer in Children, Clinical Management, pp. 138-148
(Springer, Berlin, 1975)
91. VOUTE, P.A., A. VOS, J.F.M. DELEMARRE:
Miscellaneous tumours.
in: BLOOM, H.J.G., J. LEMERLE, M.K. NEIDHARDT, P.A. VOUTE
(Hrsg.), Cancer in Children, Clinical Management, pp. 300-306
(Springer, Berlin, 1975)
92. WEHINGER, H.:
Pers. Mitteilung.
93. WHYTE, T.R., M.Y. COLBY, D.D. LAYTON:
Radiation therapy of brain stem tumours.
Radiology 93 (1969), 413

94. WILLIAMS, T.E., M.H. DONALDSON:
Neuroblastoma.
in: SUTOW, W.W., T.J. VIETTI, D.J. FERNBACH (Hrsg.),
Clinical Pediatric Oncology, pp. 384-410 (Mosby, St. Louis, 1973)
95. WILLMANN, E.:
Diagnostik bei malignen Tumoren und Leukämien im Kindesalter -
Kritische Wertung ihrer Bedeutung in der modernen pädiatrischen
Onkologie.
Inaug. Diss., Mainz (1979, in Vorbereitung)
96. WOLLNER, N., J.H. BURCHENAL, P.H. LIEBERMAN, P. EXELBY,
G. D'ANGIO, M.L. MURPHY:
Non-Hodgkin's lymphoma in children. A comparative study of
two modalities of therapy.
Cancer 37 (1976), 123
97. WOLLNER, N., P. LIEBERMAN, P. EXELBY, G. D'ANGIO,
J. BURCHENAL, S. FANG, M.L. MURPHY:
Non-Hodgkin's lymphoma in children. Results of treatment with
LSA-2 - L-2 protocol.
V. Kongreß der Soc. Int. Oncol. Ped., Amsterdam, 1973
98. ZIEGLER, J.L., A.Z. BLUMING, L. FASS, L.T. MAGRATH, A.C. TEMPLETON:
Chemotherapy of childhood Hodgkin's disease in Uganda.
Lancet 1972 II., 679

Ich danke Herrn Professor Dr. med. J. Spranger
für die Überlassung des Themas, Fr. Dipl.-Math.
Budenz für Unterstützung in statistischen Fragen
sowie Herrn Dr. med. P. Gutjahr für Beratung.

Lebenslauf

Ich, Gerhard Gutjahr, wurde am 5. September 1952 in Wiesbaden als jüngster von drei Söhnen des Textilkaufmanns Karl Gutjahr und seiner Ehefrau Elisabeth Gutjahr, geborene Koch, geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Wiesbaden-Sonnenberg von 1959 bis 1963 wurde ich 1963 in das Leibniz-Gymnasium der Stadt Wiesbaden aufgenommen. Im Juni 1971 legte ich dort meine Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1971/72 immatrikulierte ich mich für das Fach Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Dort bestand ich nacheinander folgende Examina:

im September 1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung,

im März 1974 die ärztliche Vorprüfung,

im März 1975 die 1. ärztliche Prüfung,

im März 1977 die 2. ärztliche Prüfung und

im April 1978 die 3. ärztliche Prüfung.

Von April 1977 bis März 1978 absolvierte ich im Rahmen der gültigen Approbationsordnung für Ärzte das "Praktische Jahr" an den städtischen Krankenanstalten Kaiserslautern.

Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 17. Mai 1978.

Im Juni 1978 wurde ich als wehrpflichtiger Stabsarzt zur Bundeswehr eingezogen und bin derzeit truppenärztlich in Arolsen/Nordhessen tätig.

